SPÄTERGEBNISSE DER THERAPIE DES KINDLICHEN MALDESZENSUS TESTIS MIT DEM LH-RH NASENSPRAY

Michael Bommer

Disbui. Berlijn
1986

UNIV.
LEIDEN
NOL.

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. J. Waldschmidt

SPÄTERGEBNISSE DER THERAPIE DES KINDLICHEN MALDESZENSUS TESTIS MIT DEM LH-RH NASENSPRAY

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Michael Bommer
aus: Köln

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINFÜHRUNG	2
2.	EINTEILUNG	2
3.	HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN FORMEN	5
3.1.	Häufigkeit des Hodenhochstandes	5
4.	HEREDITÄT UND SEITENVERTEILUNG	7
5.	BEGLEITENDE MIßBILDUNGEN	7
6.	ENTWICKLUNG UND DESZENSUS DES HODENS	10
6.1.	Die Leydigzellen	10
6.2.	Die Genitalkanäle	11
6.3.	Das Gubernakulum	11
6.4.	Hodendeszensus	12
7.	URSACHEN DES HODENHOCHSTANDES	15
7.1.	Mechanische Ursachen	15
7.2.	Endokrine Ursachen	16
7.3.	Testikuläre Dysgenesien	17
8.	ENDOKRINE ZUSAMMENHÄNGE	18
9.	POSTNATALE HODENENTWICKLUNG	22
9.1.	Entwicklungsstadien	23
9.2.	Kryptorche Hodenentwicklung	24
9.3.	Temperatureinflüsse	25
9.4.	Jugendlicher und erwachsener Kryptorchismus	25
9.5.	Frühuntersuchungen	26
9.5.1.	Kritische Anmerkungen	27
9.6.	Interstitielle Veränderungen	28
9.7.	Ein- und beidseitiger Kryptorchismus	29
10.	KONTRALATERALE SCHÄDIGUNG	29
11.	GEFAHREN DES HODENHOCHSTANDES	32
11.1.	Traumatische Insulte	32
11.2.	Malignom-Gefährdung	33
12.	THERAPIE DES HODENHOCHSTANDES	34
12.1.	Zeitpunkt der Behandlung	34
12.2.	Therapie mit HCG	36
12.2.1.	HCG-Test	36
12.2.2.	Erfolge der HCG-Therapie	37
12.3.	LH-RH Therapie	38

Seite

12.3.1. LH-RH-Pharmakologie 39
12.3.2. Dosis und Applikation 40
12.3.3. Biologische Verfügbarkeit 40
12.3.4. LH-RH-Analoge 41
12.3.5. LH-RH-Physiologie 42
12.3.6. LH-RH-Diagnostik 44
12.3.6.1. Kritische Anmerkungen 46
12.3.7. LH-RH-Test/ Therapieerfolg 46
12.3.8. Die Rolle des FSH 47
12.3.9. ABP-"Anrogen-Binding-Protein" 48
12.3.10. Inhibin 49
12.4. LH-RH-Erfolg 49
12.4.1. Doppelblindstudien 50
12.4.2. LH-RH + HCG 51
12.4.3. Histologische Befunde nach LH-RH 52
12.5. Operative Therapie 52
12.5.1. Post-operative morphologische Nachuntersuchungen 54
12.5.2. Post-operative Histologie 55
12.6. Fertilitätsuntersuchungen 57
12.6.1. Ergebnisse der HCG-Therapie 57
12.6.2. Ergebnisse der operativen Therapie 59
13. PATIENTEN UND METHODEN 61
13.1. Begleitende Mißbildungen 61
13.2. Dosierung des LH-RH Nasensprays 62
13.3. Beurteilung der Ergebnisse 63
13.4. Nachuntersuchungen 64
13.5. Hochrechnungen 64
14. ERGEBNISSE 65
14.1. Ausgangssituationen 65
14.2. Alter und Therapieerfolg 68
14.3. Ergebnisse der Nachuntersuchungen 68
14.3.1. Aufschlüsselung der NU-Ergebnisse nach verschiedenen Dosierungsschemata 71
14.3.2. Longitudinalbeobachtungen 75
14.3.3. Deszensus der Hoden 79
14.4. Intraoperative Befunde 83

Seite

15. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 84
15.1. Resultate der Therapie 87
15.1.1. Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Ausgangsposition 89
15.1.2. Applikationsschemata 89
15.1.3. Alter und Therapieerfolg 90
15.2. Nachuntersuchungen 90
15.2.1. Zweite Kur 93
15.2.2. Nachuntersuchungsergebnisse der drei Applikationsformen 94
16. ZUSAMMENFASSUNG 100
17. LITERATURVERZEICHNIS 103

1. EINFÜHRUNG

Die Probleme des Hodenhochstandes nehmen in der Kinderchirurgie eine zentrale Stellung ein.

Nachdem in den 50-er und 60-er Jahren vor allem die HCG-Behandlung (humanes Choriongonadotropin) die operative Therapie ergänzte, fand gegen Ende der 70-er Jahre die Therapie mit LH-RH (Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon) immer mehr Einlaß in die konservative Behandlung des Hodenhochstandes.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Spätergebnisse der Therapie mit LH-RH zu untersuchen und festzustellen, welcher Stellenwert dieser Behandlung in der Therapie des Hodenhochstandes zukommt.

In dieser Arbeit konnten Ergebnisse bis spätestens 5 Jahre post-operativ erhoben werden. Bei dem häufig frühen Behandlungsbeginn muß die Aussagekraft der Ergebnisse weiterhin relativ bleiben, bis Untersuchungen im pubertären Alter genaueren Aufschluß über den Erfolg der Therapie erbringen werden. Endgültige Beurteilungen werden schließlich erst nach spermiologischen Untersuchungen bzw. nach Feststellung der Vaterschaft möglich werden.

2. EINTEILUNG

Das Problem des Hodenhochstandes ist keineswegs einheitlich, weder in klinischer und anatomischer, noch in ätiologischer Hinsicht. Zur Zeit ist nur durch die exakte anatomische Beschreibung eine befriedigende Einteilung möglich.

In der internationalen Literatur werden unterschiedliche Einteilungen angewandt.

So werden in der anglo-amerikanischen Literatur die Begriffe "cryptorchism" als auch "cryptorchidism" synonym verwendet. Aber auch im deutschen Sprachraum sind die Begriffe nicht einheitlich.

Nach Butenandt (13) versteht man unter "Maldeszensus testis" alle Zustände, bei denen die Hoden nicht in das Skrotum gelangt sind. Als "Kryptorchismus" werden dabei die Formen bezeichnet (Butenandt, 14, Bierich, 11), bei denen der Hoden weder sicht- noch tastbar ist.

Der Begriff "Retentio testis" wird sehr unterschiedlich gebraucht.

Während Oberniedermayr und Maier (99) darunter vor allem den mechanischen Hodenhochstand verstehen, zählt Döpfner auch den anlagebedingten Hodenhochstand hierunter. Von anderen wird dieser Begriff wiederum als Synonym für den Hodenhochstand ganz allgemein gebraucht.

Generell haben sich heute folgende Begriffe durchgesetzt:

2.1. Pendelhoden
2.2. Gleithoden
2.3. Retentio testis
  a) -retroperitonealis
  b) -abdominalis
  c) -canalicularis
  d) -inguinalis
2.4. Ektopie
  a) -ileo-inguinalis
  b) -perinealis
  c) -peno-dorsalis
  d) -scroto-femoralis

2.1. PENDELHODEN

Beim Pendelhoden sind Ductus deferens und Plexus pampiniformis in ausreichender Länge angelegt. Trotzdem befindet sich der Hoden zeitweise nicht im Skrotum, sondern in der Leiste, im Leistenkanal oder vor der Externusaponeurose im präfaszialen Fettgewebe.

Ursache des Pendelhodens sind:

- ein stark ausgebildeter Cremasterreflex
- ein nicht verklebter, langer, offener Processus vaginalis peritonei bei gleichzeitig verlängertem Gubernaculum testis
- eine feste Scarpa'sche Faszie
- eine feste Tunica vaginalis propria
- der Hoden pendelt in einer Hydrozele
- Fehlen einer Fixation des Hodens im Skrotum

Es handelt sich hierbei um Normvarianten, die keiner Behandlung bedürfen, die wegen der möglichen sekundären Retention aber bis zur Pubertät zu kontrollieren sind.

2.2. GLEITHODEN

Der Gleithoden liegt ebenfalls inguinal, kann aber in das Skrotum gezogen werden, schlüpft jedoch wieder in den Inguinalkanal zurück. Ursache ist meist eine zu starke Scarpa'sche Faszie oder Tunica vaginalis propria. Daher gibt es hier fließende Übergänge zum Pendelhoden.

2.3. RETENTIO TESTIS

Bei der eher seltenen Retentio testis retroperitonealis (u.a. beim Prune-Belly-Syndrom) handelt es sich um einen embryonalen Zustand ohne jeden Deszensus.

Bei der abdominalen Form liegt der Hoden eingeschlagen in einer Peritonealfalte permanent im Bauchraum.

Bei der Retentio testis inguinalis liegt der Hoden in der Leistenbeuge, bei der Retentio testis canalicularis im Leistenkanal, kann aber nicht ins Skrotum verlagert werden.

2.4. EKTOPIE

Bei der Ectopia testis findet sich sehr häufig eine Fehlinsertion des Gubernaculum testis (67), wobei die Pathogenese, ob Ursache oder Folge des Hodenhochstandes, noch nicht geklärt ist.

Die Ectopia ist dadurch gekennzeichnet, daß der Hoden den Leistenkanal bereits passiert und dann seine Abstiegsbahn verlassen hat, um perineal, crural oder präfascial zu liegen. Der Hoden befindet sich dadurch in den angegebenen Bereichen subkutan, wo er als verschiebliche, druckschmerzhafte Resistenz zu tasten ist. Die häufigste Lage ist die auf der Aponeurose des M. obliquus externus

(präfasziale Lage), oberhalb der Leistenbeuge, die nur schwierig von einer Retentio testis inguinalis abzugrenzen ist.

3. HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN FORMEN

Bay (8) fand bei 362 Patienten (242 ein- und 120 doppelseitige Retentionen):

EINSEITIG:

69,5% Hodenretentionen,
26,4% Ektopien
4,1% Agenesien oder hochgradige Atrophien

BEIDSEITIG:

90% Hodenretentionen
9,2% Ektopien und
0,8% Agenesien und Atrophien.

Kleinteich (8) fand bei 39,895 Patienten:

8.08% abdominale Hoden, davon 2.6% Aplasie
62.76% inguinale Hoden
23.81% Gleithoden
10.93% ektope Hoden

Besonders die Angaben bezüglich der ektopen Hoden schwanken stark.

Daum (26) (n=376) fand bei seinen Untersuchungen in 13% eine suprafasziale Ektopie, was auch den Angaben von Spann, Maier und Hecker (61) entspricht. Im Gegensatz dazu sprechen sowohl Maier als auch Hecker in einer anderen Veröffentlichung (62) von 32% Ektopien in ihrem Krankengut, während Bulle (12) (n=351) 75% beschrieb.

3.1. HÄUFIGKEIT DES HODENHOCHSTANDES

Es gibt eine Vielfalt sehr variierender Angaben über die Häufigkeit des Hodenhochstandes in den verschiedenen Altersgruppen.

Die größte Statistik über die Inzidenz des Hodenhochstandes bei Erwachsenen stammt von Campbell (13), der 12,535,824 Rekrutenakten auswertete und zu einer Häufigkeit im Erwachsenenalter von 0,28% kam. Von Döpfner (13) werden 0,86% angegeben. Für Erwachsene gibt Scorer eine Inzidenz von 0,5% an. Gilbert und Hamilton, Bishop, Charny, Gohrbandt (96) und Wolgin sprechen hier von 0,2-0,3%.

Bei reifen Neugeborenen wird der Hodenhochstand in etwa 4%, nach Scorer (123,69) in 4.3% der Fälle gefunden und geht im Laufe des ersten Lebensjahres auf Werte von 1-2% zurück. Das sind 60-80% deszendierte Hoden am Ende des ersten Lebensjahres.

Villumsen und Zachan-Christiansen (116) beobachteten 4,500 Knaben während der ersten 3 Lebensjahre. In 75% der Fälle konnten sie einen abgeschlossenen Deszensus bis zum Ende des ersten Lebensjahres sehen. Aus diesem Grunde lehnen sie die Behandlung des Maldeszensus testis im ersten Lebensjahr ab. Bierich (11) spricht demnach von einem "physiologischen Hodenhochstand". Erst nach dieser Zeit könne man von einem echten Hodenhochstand sprechen.

Sehr viel höhere Werte nennt Kleinteich (87) als Ergebnis einer Sammelstatistik aus fast 100 Arbeiten. Er findet Durchschnittswerte von 9,22% für das Frühgeborene (Scorer, 69, sogar 21%) und 5,83% für das Reifgeborene.

Diese Werte decken sich nicht mit denen von Buemann (13), der bei Frühgeborenen (n=20,068) bei 1,1-8,5%, bei Neugeborenen in 1,0-1,8% und bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht über 3.500g in 0,7-0,9% der Fälle einen Hodenhochstand konstatierte. Ähnlich sind die Werte, die Smith (126) und Johnson auf Grund ihrer Untersuchungen angeben: 2,5 bzw. 1,7%.

Die divergierenden Zahlenangaben dürften vor allem in der Ungenauigkeit der Definition des Maldeszensus testis zu suchen sein, da man annehmen darf, daß vielfach die Pendelhoden mitgezählt worden sind. Daneben dürften auch Beobachtungsfehler an den einzelnen Kliniken mitspielen.

Nach Uffreduzzi (96) läßt sich bei chronischen Geisteskranken die Störung 10 mal häufiger nachweisen.

UNIV. LANDES POL.

4. HEREDITÄT UND SEITENVERTEILUNG

In einer Sammelstatistik von Borgwardt (13), die an Hand von Untersuchungen von 3,335 Patienten aufgestellt wurde, findet sich ein rechtsseitiger Hodenhochstand bei 29,1% der Kinder. Untersuchungen von 681 seiner eigenen Patienten bestätigten im ganzen gesehen diese Zahlenangaben.

Ähnlich sehen die Zahlen von Daum (26) aus. Er berichtet von 328 Patienten mit 426 Operationen, wobei er in 44% einen rechtsseitigen, in 26% einen linksseitigen und in 30% einen doppelseitigen Hodenhochstand feststellen konnte. Diese Zahlen sind fast identisch mit den Angaben von Gross & Jewett (40), wo ebenfalls die rechte Seite mit 45% überwog.
Eine erschöpfende Erklärung für das Überwiegen der rechten Seite gibt es bisher noch nicht.

In den chirurgischen Statistiken herrschen die unilateralen Fälle eines Hodenhochstandes mit 3:1 ganz deutlich gegenüber den bilateralen vor. So zeigt sich in einer Sammelstatistik von Kleinteich (88) bei 15,368 Kryptorchen ein einseitiger Hodenhochstand in 69,8% der Fälle, und bei 22,015 Kindern ein beidseitiger Hodenhochstand in 30,2%, was mit den oben genannten Zahlen genau übereinstimmt. In vielen anderen Untersuchungen von Gross, Maier, Bergstrand, Bierich konnte dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt werden.

Guillemin (13) gibt eine Hereditätsrate von 3,4-5% an. Auch Wendt (13) stellt fest, nachdem die Geschwister von kryptorchen Kindern untersucht wurden, daß die familiäre Häufung öfter als vermutet auftritt. Diese Zahlen stimmen mit den Angaben von Kleinteich (87) und Hecker (63) überein, die in 5,28% bzw. 5,5% der Fälle eine familiäre Häufung sahen. Daum (26) konnte dies allerdings nur für 2% seiner untersuchten Patienten feststellen.

5. BEGLEITENDE MIßBILDUNGEN BEIM HODENHOCHSTAND

Der Hodenhochstand kann mit verschiedenen anderen chromosomalen und nichtchromosomalen Veränderungen verbunden sein.

Die meisten XY-chromosomalen aber auch verschiedene autosomale Störungen werden von einem Kryptorchismus begleitet, den man als genetischen Hypogonadismus ansprechen darf.

Bei den im Anschluß aufgeführten Syndromen findet man außerdem gehäuft eine geistige und körperliche Retardierung.

Nicht-chromosomale Störungen:
- -PRUNE-BELLY-Syndrom
- -PRADER-WILLI-Syndrom
- -KALLMANN-Syndrom
- -RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom
- -DUBOWITZ-Syndrom
- -MOON-BARDET-BIEDL-Syndrom
- -NOONAN-Syndrom
- -SMITH-LEMLI-OPITZ-Syndrom
- -LEOPARD-Syndrom
- -Meningomyelozelen

Anormale Autosomen:
- -TRISOMIE 9,13,14,18,21
- -4p-; 4q+
- -5p-; 18q- und andere

Anormale Sexchromosomen:
- -Klinefelter 47,48,49

Anormale Differenzierung der Genitalien:
- -männlicher und weiblicher Pseudohermaphroditismus

Das gehäufte Auftreten des Maldeszensus testis bei Reifungsstörungen läßt nicht nur an genetische Defekte, sondern auch an intrauterine Entwicklungsstörungen der zentralnervösen und hormonalen Strukturen denken. Bei 150 untersuchten Patienten fand Kreibich für 44% (94) folgende, der abnehmenden Häufigkeit nach geordnete, zusätzliche Unregelmäßigkeiten:

Hernien (36%),
Hydrozelen,
Hypospadie,
Varikozele,
Intersex und Torsion.

Über das Zusammentreffen von einer Hernie mit einem Hodenhochstand gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben:

Linde (96) fand eine Hernie bei 24,3%, Hockerts (67) bei 25%, Heite (66) bei 33%, Hecker (61,63) und Daum (26) bei 39%, Spork (128) bei 48%, Borgwardt (13) und Bernstein bei 70%, Neugebauer bei 79%, Maier bei 85%, Gross (40) bei 90% der Kryptorchismus-Patienten. Lanz und Schönholtzer (96) geben die Häufigkeit der Leistenhernie sogar für 93-95% an.

Spork (96) weist mit Recht darauf hin, daß der relativ lange offene Processus vaginalis peritonei beim Hodenhochstand klinisch nicht als Hernie in Erscheinung tritt. Er kann sich aber wechselnd mit Peritonealflüssigkeit füllen und eine kommunizierende Hydrozele bilden. Gelegentlich entwickelt sich dann später eine interstitielle Hernie daraus.

Maier (n=214) findet als wichtigsten Begleitbefund den weitreichenden offen gebliebenen Proc. vaginalis in 85%, Borgwardt (13) in 70%, Kleinteich (87) in einer Sammelstatistik in 50%, Heite (66) in 11% der Fälle, der als Hemmnis Zügel wirken kann.

Auch Anomalien der ableitenden Harnwege, der Niere und auch der äußeren Genitalien, wie Epi- und Hypospadien konnten von vielen Untersuchern gehäuft beobachtet werden (87).

Visser (132) kam bei einer Literaturübersicht (n=658) über Mißbildungen im Nierenbereich zu einem Prozentsatz von 2.5% ernsthaften Mißbildungen bei Patienten mit ein- oder beidseitiger Retentio gegenüber 2% bei der durchschnittlichen Bevölkerung.

Hortling (71) fand bei 6%, Hecker (63) bei 11% der Patienten mit beidseitigem Kryptorchismus endokrinologische Störungen. So kann es bei einer Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion zu einem Kryptorchismus kommen, entweder im Rahmen eines Panhypopituitarismus oder eines hypogonadotropen Hypogonadismus.

Ein weiterer häufiger Befund ist die testikuläre Separation zwischen Hoden und Nebenhoden. Auch eine Trennung zwischen Ductus deferens und Nebenhoden konnte Borgwardt in einigen Fällen von abdominaler Retentio feststellen. Marshall (47) beobachtete bei 36% der nicht deszendierten Hoden Fehlbildungen des Nebenhodens.

Daum (26) fand in 1% seiner Untersuchungsgruppe eine geisti-

ge Retardierung, in 2% Hydrozelen, in 11% Adipositas.

6. ENTWICKLUNG UND DESZENSUS DES HODENS

Die Gonaden entwickeln sich aus drei verschiedenen Anlagen:
dem Zölumepithel,
dem darunter liegenden Mesenchym
und den Urkeimzellen.

Ungefähr in der 12. SSW können die ersten Anzeichen der Entwicklung der Hodenanlage gesehen werden (5). Es entsteht eine Verdickung des Zölumepithels zwischen dem Mesonephros und der Wurzel des Mesenteriums (5).

Obwohl das Geschlecht bereits bestimmt ist, bildet diese Keimanlage noch eine indifferente Gonade. Durch die unterschiedliche Chromosomenkonstellation bei Mann (XY) und Frau (XX) kommt es zu der Entwicklung von Hoden und Ovar aus der indifferenten Gonadenanlage. Die Differenzierung des Hodens erfolgt dabei in der 7. Woche aus der Markanlage (109).

Nachdem sich aus dem Zölumepithel die primären Keimstränge gebildet haben, wandern diese in die Gonadenanlage ein und werden damit zum Ursprung der Samenkanälchen des Hodens. Dort bilden sie ein verzweigtes System, das den Kontakt zur Oberfläche verliert (5). Das hier entstehende Oberflächenepithel wird später zum peritonealen Überzug des Hodens.

In dieser Zeit (7. Woche) gibt es den ersten Nachweis von Fibroblasten, die wahrscheinlich die Tunica albuginea der Hodenkapsel bilden.

Währenddessen wandern die ersten Urkeimzellen, die aus dem Dottersack des Embryos stammen, in dieses Gebiet ein, wo sie in direkter Nachbarschaft des Epithels und damit der Keimstränge zu liegen kommen.

6.1. DIE LEYDIGZELLEN

Die Mesenchymzellen zwischen den Hodensträngen differenzieren sich in Stützgewebe und in die Zwischenzellen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind vor allem die Sertolizellen hormonell aktiv,

was sich mit dem Erscheinen der Leydigzellen in der 8. Woche grundsätzlich ändert (76). Während es am Ende des ersten Trimenons zu einer starken Vermehrung der Hodenstränge kommt, ist die Entwicklung der Zwischenstränge, wahrscheinlich durch mütterliche Choriongonadotropine angeregt, noch rasanter.

Holstein et al. (5) konnten zeigen, daß die Leydigzellen besonders zwischen der 9. und 12. Woche an Größe und Aktivität zunehmen, um in der 17. Woche ein Maximum zu erreichen. Auch die Anzahl der Leydigzellen nimmt im gleichen Maße zu.

Baillie (5) konnte sogar ein Precursor-Hormon des Testosterons, als auch 3-hydroxysteroid-dehydrogenase zu einem Zeitpunkt in der Genitalfalte nachweisen, zu dem man noch nicht von Zwischenzellen sprechen kann. Somit existiert Testosteron im männlichen Embryo schon von frühester Zeit an und beeinflußt damit wesentlich die Maskulinisierung.

6.2. DIE GENITALKANÄLE

Die Urogenitalfalte erstreckt sich vom 2. thorakalen Segment abwärts bis zum 2. lumbalen Segment an der hinteren Abdominalwand (4). Hier bilden sich in der 6. Woche zwei Genitalkanäle: der WOLFF'sche und der MÜLLER'sche Gang. Diese entwickeln sich parallel mit der Differenzierung der Hoden. Aus dem WOLFF'schen Gang und einem Teil des Tubulus des Mesonephros entstehen Nebenhoden, Ductus deferens und Samenbläschen. Dabei ist die Entwicklung des WOLFF'schen Ganges androgenabhängig. Für die Rückbildung des MÜLLER'schen Ganges, die bis zum Ende der 8. Woche abgeschlossen ist, macht man ein von den Sertolizellen produziertes Hormon verantwortlich: das A.M.H. (Anti-Müllerian-Hormone) (55).

6.3. DAS GUBERNAKULUM

Zwei Bänder können als die Fortsetzung des Mesonephros angesehen werden: kranial, das Lig.diaphragmaticum und kaudal das Gubernakulum. Die kraniale Verankerung des Gubernakulum ist der WOLFF'sche Gang und kaudal erstreckt es sich bis zum Tuberculum pubicum, dem Leistenband und bis in das Skrotum, so daß auch

der Inguinalkanal mit Gubernakulum ausgefüllt ist. Es besteht aus mesenchymalem Gewebe und damit aus vielen Mucopolysacchariden, womit es eine große Ähnlichkeit mit der Wharton'schen Sulze der Nabelschnur hat (41). Der Inguinalkanal entsteht dadurch, daß sich die Muskelzellen der Bauchwand an der Stelle, an der das Gubernakulum auf die Bauchwand trifft, nicht ausformen. Hierdurch entsteht eine Öffnung, der spätere Inguinalkanal. Um die 14. Woche bilden sich das zum Diaphragma führende Band der Urnierenanlage und diese selbst mehr und mehr zurück. In ähnlicher Weise verändert sich die Zusammensetzung des Gubernakulums erheblich. War es am Anfang ein reich vaskularisiertes Gewebe mit vielen Mesenchymzellen, so erscheint es bei der Geburt als ein fibröses Bindegewebe (68).

Um den 5. Monat herum liegt der Hoden meistens am Anulus inguinalis internus, im 8. Monat meist im Bereich des Anulus inguinalis externus, um dann meist kurz vor der Geburt in das Skrotum zu wandern.

6.4. HODENDESZENSUS

Der Hodendeszensus ist typisch für die Säugetiere. Mit Ausnahme der Wale, der Delphine und der Elefanten, deren Hoden ein Leben lang pararenal liegen bleiben, treten die Hoden bei allen anderen Säugetieren bis zur Geburt durch den Leistenkanal in das Skrotum ein.

Es gibt sehr viele Theorien über den Deszensus der Hoden.

Der Deszensus des Hodens erfolgt ungefähr im siebten Monat nach der Befruchtung (5).

Nach Gier und Marion (38) kann man mehrere Phasen des Deszensus unterscheiden. Nachdem es in der ersten Phase zu einer Involution der Urnierenanlage gekommen ist, wodurch der Hoden distal in den frei gewordenen Raum eintreten kann, erfolgt die relative, transabdominale Bewegung vor allem durch die stete Verbindung der Gonade über das Gubernakulum und das Vas deferens zur Blase und zur vorderen Bauchwand. Während die versorgenden Blutgefäße mit der Bauchwand weiterwachsen, bleiben die Gonaden relativ zurück.

1817 verfasste Seiler (47) die M U S K E L Z U G - Theorie. Moskowitz (47) griff sie 1938 wieder auf und erklärte, daß auch dem M.cremaster ein wesentlicher Anteil am Deszensus zukäme.

An der Berührungsstelle des Gubernakulums mit der vorderen Bauchwand entsteht um dieses herum eine leichte rinnenförmige Vertiefung. Dies ist der Anfang des Proc. vaginalis. Somit bildet das Gubernakulum eine Substanz, in welches hinein sich der Kremastermuskel entwickeln kann (5), und von dem der Proc.vaginalis ausgehen kann, um sich distal zu vertiefen.

In einer weiteren Phase kommt es zu starken Veränderungen im Bereich des Gubernakulums. Der Proc. vaginalis erstreckt sich durch den Leistenkanal bis ins Skrotum und trennt damit mesenchymales- vom umliegenden Gewebe ab, in das hinein sich der M.cremaster entwickelt. Dies geschieht in Richtung auf den Hoden hin.

Deming (13) zeigte, daß bei präpuberalen Rhesusaffen Gonadotropine sowohl für die Entwicklung des M. Cremaster als auch für die Umwandlung des Gubernakulum in ein sulzig-gallertiges Gewebe notwendig sind. Lewis (13) konnte wiederum nachweisen, daß der Deszensus bei einer künstlichen Lähmung des M. Cremaster ausbleibt. Hart (13) nimmt an, daß Melkbewegungen des M. Cremaster den Hoden voranschieben.

Die G U B E R N A K U L U M - Theorie, nach der das Gubernakulum eine mehr oder weniger aktive Rolle beim Deszensus des Hodens haben soll, wurde schon durch Hunter (47) vor mehr als 200 Jahren und später auch durch Weil (47) relativiert. Nach ihm soll es mehr eine Funktion als Leitschiene für den deszendierenden Hoden haben, obwohl es keine unmittelbare Verbindung zu ihm besitzt (87). Es besteht lediglich eine Verbindung zum Nebenhoden (5,50).

Nach der von Weber (47) 1847 aufgestellten B A L O N - Theorie kommt es zu einer starken Flüssigkeitsvermehrung am distalen Ende des Gubernakulums, wodurch dieses anschwillt, möglicherweise durch die Aufnahme von Wasser durch die reichlich vorhandene Hyaluronsäure. Die Skrotalwand wird erheblich dilatiert und wächst im gleichen Maße, wie der distale Anteil des Gubernakulums.

Hadziselimovic hat solche Anschwellungen des Gubernakulums nie beobachten können (41). Er hat auf der Höhe des Anulus inguinalis prof. sogar eine Verdichtung beobachten können.

Nach Backhouse (5) zeigt der durch das Wachstum des Proc. vaginalis entstandene mittlere Teil des Gubernakulums nicht nur kein Wachstum, sondern verkürzt sich angeblich sogar. Lemeh (5) hat solche Verkürzungen nie feststellen können. Er nimmt an, daß die sich ausstülpenden Bauchmuskeln die treibende Kraft des Deszensus darstellen.

Im ansteigenden I N T R A A B D O M I N A L E N D R U C K, eine Theorie, die ursprünglich von Weil (47) und Bramann (47) aufgestellt wurde, sehen Gier, Marion (38) und Josso (80) die formale Ursache des Deszensus.

Backhouse vermutet, daß die eigentliche Passage des Hodens durch den Leistenkanal eine relativ kurze Zeitspanne umfaßt, da außer bei mechanischen Hindernissen noch nie ein Hoden in diesem Gebiet gefunden worden sei. Nach ihm kommt es durch die vermehrte Anschwellung des distalen Anteils zu einer Art pyramidenförmiger Veränderung des zentralen Anteils des Gubernakulums, wodurch der Hoden leicht in das Skrotum schlüpfen könne. Da hohe Testosteronspiegel zu einer Anschwellung des Gubernakulums führen, wäre eine hormonale Mitwirkung beim Deszensus durchaus denkbar.

Der periphere Anteil des Gubernakulums differenziert sich auf beiden Seiten des M.cremaster zu der Fascia interna bzw. externa. Gegen Ende des Deszensus wird aus dem Gubernakulum die Faszie des Nebenhodens.

Fehlentwicklungen des N E B E N H O D E N S wurden bei kryptorchen Knaben häufig gefunden (Dean, Kroovand, Lythogoe, Marschall, 47), wodurch die Theorie gestützt wird, daß dem Nebenhoden eine initiierende Rolle zukommt. Bei der embryonalen Keimdrüsenentwicklung kann man beobachten, wie der Nebenhoden dem Hoden vorausgeht und in direktem Kontakt mit dem Gubernakulum bleibt (47,50). Die Differenzierung des Nebenhodens ist dabei eine entscheidende Größe für den regelrechten Deszensus. Interessant ist, daß kryptorchide Mäuse fast alle Veränderungen des Nebenhodens zeigen. Auch bei Säugetieren ohne skrotale

Hoden bleibt die Differenzierung des Nebenhodens weit hinter der der Tiere mit skrotalen Hoden zurück.

Bei 1/2 bis 2/3 aller untersuchten kryptorchiden Hoden konnte Hadziselimovic eine mangelnde Ausbildung des Nebenhodens feststellen (47). Häufig bestand keine Verbindung zwischen Hoden und Nebenhoden. Alle diese Tatsachen lassen eine wesentliche Rolle des Nebenhodens beim normalen Deszensus vermuten. Auch Henke (96) beschreibt, daß in vielen Fällen von retinierten Hoden dieser durch eine Membran vom Nebenhoden getrennt ist. Vas deferens und der Schwanz des Nebenhodens liegen dem Hoden auch nicht so eng an, wie das normalerweise üblich ist. Auf diese Weise ergeben sich Fälle, in denen die letztgenannten Strukturen im Skrotum liegen, während der Hoden sich noch im Leistenkanal befindet.

Auch Bramann (47) fand, daß es beim Fehlen des Nebenhodens zum Kryptorchismus kommt. Das Gubernakulum, das normalerweise am Schwanz des Nebenhodens inseriert, hätte in diesem Falle keine Möglichkeit, die zum Deszensus führende Kraft auszuüben.

7. URSACHEN DES HODENHOCHSTANDES

Die Ursachen des kindlichen Hodenhochstandes sind vielfältig. Bierich (11) vermutet, daß es sich beim Hodenhochstand lediglich um ein klinisches Symptom handelt, dem verschiedene Ätiologien zugrunde liegen. Er unterteilt in:

7.1. Mechanische Faktoren
7.2. Endokrine Faktoren
7.3. Testikuläre Faktoren

7.1. MECHANISCHE URSACHEN

Mechanische Faktoren für einen Hodenhochstand werden besonders in der chirurgischen Literatur beschrieben. Sie werden in bis zu 85% angegeben.

Hierzu zählen sowohl die zu kurzen Anhangsgebilde des Hodens, als auch die Fehlanlagen des Inguinalkanals, dessen Lumen durch fibrotische Veränderungen verlegt sein kann, ein zu

kurzes Vas deferens, eine Fehlinsertion des Gubernakulums als auch eine zu stark ausgeprägte Scarpa'sche Faszie.

Büdinger (96) sieht als Ursache des Hodenhochstandes peritoneale Adhäsionen, die als Folge einer abgelaufenen Peritonitis gedeutet werden. Neben den hier möglichen sekundären Adhäsionen, zählen auch noch ein offener Processus vaginalis und eine Hernia inguinalis zu dieser Gruppe. Man nimmt allgemein an, daß durch diese Ursachen v.a. unilaterale Dystopien zustande kommen.

Von Bramann (96) schuldigt die Kürze der Vasa spermatica an. Rost fand eine weitere Ursache in der unvollkommenen Ausbildung einer Skrotalhälfte. Doch ist zu bedenken, daß oft Ursachen und Wirkungen nicht voneinander zu trennen sind.

7.2. ENDOKRINE URSACHEN

Sowohl die Beobachtung eines spontanen Deszensus in der Pubertät, als auch das oft gute Ansprechen eines Hodenhochstandes auf die Hormontherapie läßt einen hormonalen Einfluß in vielen Fällen wahrscheinlich erscheinen. Theoretisch müßten v.a. Fälle von bilateralem Krytporchismus hierdurch bedingt sein. Die Praxis zeigt allerdings, daß auch viele Fälle von einseitigem Hodenhochstand auf die Hormontherapie gut ansprechen.

Bernstein, Hasche-Klünder, Panzner und Scott (117) vertreten allerdings die Ansicht, daß es einen einseitigen, hormonell bedingten Hodenhochstand nicht gibt.

Da vielfach der beidseitige Hodenhochstand nicht auf eine hormonelle Therapie anspricht, ist Panzner der Ansicht, daß mechanische Hindernisse diesen verursachen können.

Auch hypothalamo-hypophysäre Störungen sind als Ursachen eines Hodenhochstandes bekannt geworden. So ist beim Fehlen der Hypophyse ein beidseitiger Meldeszensus testis gefunden worden, wobei die Hoden stark hypoplastisch waren (66).

Weiterhin läßt sich auch noch nicht entscheiden, ob die Störung bei der hormonalen Verursachung in einem Mangel an Releasing-Hormonen, gonadotropen Hormonen (42,77,112) oder in einem Nichtansprechen der Hoden (Insuffizienz der Leydigzellen, 39) auf solche Hormone liegt.

7.3. TESTIKULÄRE DYSGENESIEN

Hierunter versteht Bierich (11) die chromosal bedingten Anlagestörungen und auch die sekundär vor der Fetalzeit erworbenen Schädigungen, die dann zu rudimentären Bildungen führen, die nicht mehr in der Lage sind, auf die Gonadotropine anzusprechen. Eindeutige kongenitale Störungen liegen z.B. beim PRADER-WILLI-, PRUNE-BELLY-, KALLMANN-, KLINEFELTER- und vielen anderen Syndromen vor (s.a. Kapitel über begleitende Mißbildungen).

Nach Prader (117) ist der Hodenhochstand Teil einer allgemeinen Entwicklungsstörung, da sie häufig mit anderen Hemmungsmißbildungen des Urogenitalsystems auftritt (z.B. Hypospadien).

Hunter stellte bereits bei seiner klassischen Arbeit im 18.Jahrhundert fest, daß der retinierte Hoden jeweils kleiner als der skrotale Hoden ist (auch 26,66,99), woraus er auf die anlagemäßige Minderwertigkeit der Gonade schloß. Diese Meinung fand im Laufe der Zeit viele Anhänger (u.a. Charny & Wolgin, Canlorbe), wobei aber offen bleibt, was als Ursache oder Folge anzusehen ist.

Bis zum Jahre 1973 nahm man allgemein sowohl den ein- als auch den beidseitigen Hodenhochstand durch eine angeborene Minderwertigkeit bedingt an (2,10,12,30,91). Histologische Beurteilungen des Tubulusdurchmessers und der Spermatogonienzahlen bildeten die Grundlage für diese Annahmen. Nach Städtler (129) kommt zu der primären dysgenetischen noch eine sekundäre degenerative Schädigung durch die unphysiologische Lage im Laufe der Zeit hinzu.

Meistens ist der Maldeszensus testis mit einer Hypoplasie der Hoden vergesellschaftet (66), wobei unklar bleibt, was Ursache und Wirkung ist. Man kann sich vorstellen, daß ein minderwertig angelegter Hoden die gonadotropen Stimuli für den Deszensus nicht richtig beantworten kann, wodurch der Deszensus dann ausbleibt. Genauso ist es aber auch vorstellbar, daß eine primär gesunde Gonade durch thermische oder sonstige Faktoren in ihrer Fehllage sekundär geschädigt wird, und damit im Wachstum zurückbleibt. Für das Letztere sprechen Untersuchungen, wonach eine primär gesunde Gonade durch Verlagerung sekundär geschädigt werden kann.

Durch die Ergebnisse der tierexperimentellen Forschung, bei der man die histologischen Veränderungen bei künstlich in den Bauchraum verlagerten Hoden untersuchte und deutliche Schädigungen des Keimepithels feststellte, muß man an der generellen Gültigkeit der dysgenetischen Ansicht zweifeln. Die Frage, inwieweit es sich beim Kryptorchismus um eine primär minderwertige Gonadenanlage, oder um eine sekundäre Hodenschädigung handelt, kann bis heute noch nicht eindeutig beantwortet werden, obwohl dies die Kernfrage sein dürfte (66).

Die Angaben über die Häufigkeit des kongenitalen Hodenhochstandes bewegen sich zwischen 10% und 100% (19), Hecker (12) 20-50%.

Bei den E K T O P E N H O D E N finden sich sehr viel weniger Dysgenesien. Mack und Mitarbeiter (117) untersuchten Biopsien von 20 ektopen und 12 retinierten Hoden, um die tubuläre Fertilität zu bestimmen (N:80-100%). Für die Ektopie fanden sie 26,5% und für die Retention 3,9%. Temperaturunterschiede dürften für diesen Unterschied kaum verantwortlich sein. Viel wahrscheinlicher ist nach Mack eine kongenitale Dysplasie bei den Retiontionen und eine sekundäre Störung auf dem Deszensusweg bei den Ektopien. Auch Maier und Span fanden günstigere Ergebnisse bei den Ektopien.

8. ENDOKRINE ZUSAMMENHÄNGE

Die ersten Entdeckungen über einen Zusammenhang des Hodenhochstandes mit endokrinologischen Veränderungen machte 1931 der Berliner Urologe Schapiro (120) und begann im gleichen Jahr mit der ersten Hormonbehandlung (HCG). Bierich (10) nimmt an, daß die hormonalen Faktoren vor allem für den beidseitigen Hodenhochstand Gültigkeit haben. Experimentelle Kryptorchismusversuche habe zur Klärung dieser Frage beitragen können.

Am 13.Tag der Gestation verabreichte Hadziselimovic graviden Mäusen Östradiol, worauf sich eine Feminisierung der männlichen Mäuse und Kryptorchismus einstellte. Er fand atrophische Leydigzellen und ein Defizit an testikulärem Testosteron (39,42, 43). Die Nebenhoden blieben unterentwickelt.

Hadziselimovic (42) fand in seinen experimentellen Untersuchungen eine vermutlich wichtige Beziehung zwischen der endokrinen Aktivität und der Morphologie der Leydigzellen. Die normale Funktion der Leydigzellen spielt wahrscheinlich eine entscheidende Rolle beim Hodendeszensus.

So konnte Raboch (42) einen verringerten Testosterongehalt bei Kryptorchen feststellen. Sniffen (42) fand pathologische Leydigzellen bei kryptorchen Patienten in der Pubertät. Hadziselimovic (86) sah ultrastrukturelle Veränderungen sogar schon bei neugeborenen kryptorchen Kindern, wobei diese Veränderungen denen bei östrogenbehandelten Mäusen ähnelten.

Die durch Östrogen induzierten histologischen Veränderungen der Hoden bei Mäusen sind kein vorübergehender, sondern ein anhaltender Befund, d.h. die hypothalamo-hypophysäre-gonadale Achse wird dauerhaft geschädigt. Da eine direkt schädigende Wirkung von Östrogen auf das Hodengewebe durch gleichzeitige Gabe von HCG ausgeschlossen werden konnte, müssen die funktionellen und morphologischen Veränderungen der Hoden erwachsener Mäuse durch andere Faktoren bedingt sein. Auch der schädigende Einfluß der erhöhten Temperatur, wie von Sniffen propagiert, kann kaum für die Leydigzellveränderungen von neugeborenen Mäusen verantwortlich gemacht werden.

Die Befunde sprechen für eine Insuffizienz der hypothalamo-hypophysären-gonadalen Achse als eines pathogenetischen Faktors des Kryptorchismus.

Wenn man die Gleichartigkeit der durch Östrogen provozierten Leydigzellatrophie und die bei kryptorchiden Knaben gefundenen Veränderungen betrachtet, kann man zu folgenden Schlußfolgerungen gelangen (39):

1. Das durch die Leydigzellen produzierte Androgen ist entscheidend für einen normalen Deszensus.
2. Eine Störung der Androgenproduktion in der frühen Schwangerschaft scheint für den Maldeszensus ursächlich zu sein.
3. Da die im Tierexperiment provozierte Atrophie der Leydigzellen durch HCG-Gaben zu verhindern ist, läßt sich als Ursache des Kryptorchismus eine verminderte intrauterine Gonadotropinstimulation vermuten.

Die Rolle des T E S T O S T E R O N S beim Deszensus wird allgemein anerkannt, wobei allerdings nur selten veränderte Plasmawerte gefunden werden.

Erwachsene Männer mit beidseitigem Hodenhochstand (sei es inguinal oder abdominal) zeigen keine unterentwickelten sekundären Geschlechtsmerkmale (Penisgröße, Art der Schambehaarung, Tiefe der Stimme, Bartwuchs). Damit dürfte deutlich werden, daß unabhängig von der Position der Gonaden die interstitiellen Zellen der Hoden genügend androgene Hormone zu produzieren in der Lage sind. Es werden ausreichende Mengen von Hormonen freigesetzt, um die volle Ausreifung des männlichen Habitus zu ermöglichen. Engberg stellte zwar fest, daß Männer mit beidseitigem Kryptorchismus nur die Hälfte der normalen androgenen Hormonmenge produzieren, und daß die meisten erhöhte Gonadotropinwerte zeigten, was auf eine Insuffizienz der Gonaden hinweisen würde. Er stellte weiterhin fest, daß eine Orchidopexie den hormonalen Status nicht verbesserte.

Viele Untersucher, u.a. von Cacciari, Canlorbe, Koch und Sizonenko (131), fanden bei Kryptorchen normale Testosteronwerte. Jendricke fand niedrige, normale oder verringerte Testosteronwerte im Urin von 33 präpubertären Knaben. Bei pubertierenden Jungen fanden Canlorbe, Koch und Sizonenko niedrige bis normale Testosteronwerte im Plasma. Waaler (133) stellte in seiner Studie eine mittelmäßige Verlangsamung des Testosteronanstiegs bei einseitigem und bei beidseitigem Kryptorchismus fest.

Koch (91) fand bei seinen Untersuchungen trotz veränderter Serumgonadotropinwerte keine Abweichungen bei den Testosteronwerten, womit er in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren ist, wonach es in den dystopen Hoden vor allem zu Veränderungen der Tubuli und weniger der Leydigzellen kommt. Franchimont, Johnson, Sherins und von Thiel (91) hinterfragen die Rolle des Testosteron als wesentlichen Rückkopplungsfaktor zwischen Gonaden und Hypophyse und sprechen von der Bedeutung eines noch nicht näher bestimmten "Tubulusfaktors".

Werden die Testosteronwerte im allgemeinen unverändert gefunden, so lassen sich viel häufiger Veränderungen der G O N A D O T R O P I N W E R T E feststellen.

Basale Plasma-LH und -FSH-Werte sind bei den meisten präpuberalen und puberalen Jungen mit Hodenhochstand als n o r m a l bestimmt worden (Job, Koch, Lee, Sizonenko) (131).

Job (77) untersuchte die zirkulierenden Gonadotropinmengen bei Kindern mit Kryptorchismus und bei Normalen, ohne einen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen feststellen zu können.

Dieser wird erst durch den LH-RH-Test deutlich. Hierbei zeigt sich eine signifikant verringerte hypophysäre Reserve von LH bei Kindern mit einem Hodenhochstand. Da solche Jugendlichen aber in der Pubertät eine normale Entwicklung ihrer sekundären Geschlechtsmerkmale zeigen, läßt sich eher an eine Verspätung der adäquaten hypophysären Reaktion, als an einen Defekt denken.

In 1/3 der untersuchten Kinder konnte Atkinson (3) e r n i e d r i g t e Gonadotropinwerte feststellen.

Die Möglichkeit kann nicht ganz ausgeschlossen werden, daß sich in der untersuchten Gruppe auch Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus befanden, die auch im Erwachsenenalter keine normale gonadotrope Stimulation zeigen werden.

Die Befunde bei hypogonadotropen Kindern (z.B. KALLMANN's-Syndrom), die alle unter einem Krytorchismus leiden, läßt die Vermutung wahrscheinlich werden, daß eine adäquate Gonadotropinsekretion für einen normalen Deszensus unerläßlich ist.

Waaler (133) untersuchte die Gonadotropinwerte nach entsprechender Stimulation im Urin. Diese Art der Untersuchung hat den Vorteil, daß keine Tagesrhythmen die gemessenen Werte beeinflussen. Die LH-Exkretionswerte befanden sich bei kryptorchen Kindern über 8 Jahren im Normbereich. Bei den jüngeren Knaben waren die Werte erniedrigt.

Dies stimmt mit den Untersuchungen von Job (131) überein, der eine Insuffizienz bzw. eine Verspätung der LH-Sekretion bei Kryptorchen annimmt.

Aber auch e r h ö h t e Gonadotropinwerte wurden beobachtet. Koch (91) konnte bei 96 präpuberalen Knaben mit ein- oder beidseitigem Hodenhochstand feststellen, daß 25 (26%) einen zu hohen basalen LH-Serumspiegel hatten.

Auch in postoperativen Studien wurden häufig veränderte Gonadotropinwerte gefunden.

Bei 112 puberalen oder postpuberalen Patienten mit ein- oder beidseitigem Hodenhochstand fand Koch postoperativ in 28,5% der Fälle ein zu niedriges Serum-LH, in 44,6% ein normales Serum-LH und in 26,8% ein erhöhtes Serum-LH. Die erhöht gefundenen Werte könnten als Ausdruck einer primären gonadalen Schädigung, die erniedrigten Gonadotropinwerte als Ausdruck einer hypothalamischen oder hypophysären Insuffizienz gedeutet werden.

Ivemark (91) ist der Meinung, daß der kindliche Maldeszensus testis als eine Form des Hypogonadismus betrachtet werden müsse. An Hand dieser Befunde teilt Koch den Kryptorchismus in einen hypo-, normo- und hypergonadotropen Hypogonadismus ein.

Bei den endokrinen Ursachen wird auch eine gestörte R e z e p t o r f u n k t i o n - u.a. von Atkinson (3) - diskutiert.

Er fand bei postoperativen Untersuchungen nach Jahren sehr unterschiedliche Zustände des Hormonsystems bei seinen Patienten. Von 40 Patienten hatten 23 einen normalen Hormonstatus.

Neun Patienten wiesen erhöhte Gonadotropin- und normale Androgenwerte auf. Dies könnte eine mögliche Konstellation sein, die durch eine verminderte Ansprechbarkeit des Hodens hervorgerufen wird, die durch erhöhte Gonadotropinwerte kompensiert werden kann. Diesen Zustand könnte man als subklinischen Hypogonadismus bezeichnen. Dabei könnte es sich um einen geschädigten Hoden oder um eine gestörte Rezeptorfunktion handeln. Ob diese verminderte Ansprechbarkeit nun primär bedingt oder sekundär durch die dystope Lage oder sogar durch die Orchidopexie hervorgerufen worden ist, bleibt offen.

Auch von Heite (66) wird ein ungenügendes Ansprechen der vorhandenen testikulären Gonadotropinrezeptoren diskutiert, die im Bereich des Hodens oder des Gubernakulum testis nicht ausreichend reagieren.

9. POSTNATALE HODENENTWICKLUNG

Eine alte, mittlerweile überholte, Einteilung von Charny und Wolgin für die normale Hodenentwicklung sah folgendermaßen aus:

1) Eine Ruhepause von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr

2) Eine Wachstumsphase vom 5. - 9. Lebensjahr
3) Eine Reifungsphase vom 10. Lebensjahr ab.

Diese Einteilung basiert auf der Zunahme des Tubulusdurchmessers und der zunehmenden Differenzierung und Proliferation der Keimzellen.

Bis Anfang der 70er-Jahre war diese Phaseneinteilung der Hodenentwicklung von Robinson & Engle und Charny (21) maßgebend. Man war allgemein der Ansicht, daß es während der Ruhephase zu keinen Entwicklungsfortschritten kommt, und die degenerativen Vorgänge erst mit dem Beginn der Wachstumsphase (um das 6. Lebensjahr) einsetzen.

1972 konnten Städtler und Hartmann (61) nachweisen, daß es keinen ruhenden Hoden gibt, sondern daß eine von der Geburt an fortlaufende Entwicklung des Hodens, in Form von zunehmendem Tubulusdurchmesser, steigenden Spermatogonienzahlen und größerem Hodengewicht, zu beobachten ist. Salle und Hedinger zeigten 1968 (61), daß schon bei der Geburt 50-150 Spermatogonien/50 Tubulusquerschnitte vorhanden sind. Hedinger stellte damit die Zählung der Spermatogonien als das Kardinalkriterium für die Beurteilung der Hodenschädigung heraus.

9.1. ENTWICKLUNGSSTADIEN

Abramovich (33) zeigte, daß die Hodenfunktion des Feten auch von der Hypophyse, den Gonadotropinen und der Reaktion der Leydigzellen auf diese abhängig ist. Allerdings bewies Siler-Khodr (136), daß es selbst bei anenzephalen Neugeborenen zu einer normalen Ausreifung der Genitalien kommen kann. Die Hoden sind allerdings häufig hypoplastisch oder ektop gelegen.

Die mögliche normale Ausreifung der Genitalien ist durch die HCG-Sekretion der mütterlichen Plazenta bedingt, die die notwendige Testosteronproduktion anregt (138).

Während im ersten Trimenon die gesteigerte HCG-Sekretion die testikuläre Aktivität initiiert, sind die Gonadotropinwerte sehr niedrig. Diese können erst ab dem 68. Tag in der fetalen Hypophyse nachgewiesen werden und erreichen nicht vor dem Ende des 2. Trimenons ihren Maximalwert (Reyes, 136). Hagen (136)

konnte zeigen, daß die HCG-Konzentrationen im Fetus erst abnehmen, bevor die Gonadotropinkonzentration steigt und in der zweiten Schwangerschaftshälfte eindeutig dominiert.

Zum Zeitpunkt der Geburt gibt es keinen Unterschied zwischen den Testosteron- und Östrogenwerten in beiden Geschlechtern. Auch FSH- und HCG-Werte sind nicht unterschiedlich, wobei die FSH-Werte zum Zeitpunkt der Geburt supprimiert erscheinen, was als Ergebnis der negativen Rückkopplung auf die plazentaren Östrogene gedeutet werden kann. Innerhalb einer Woche nach der Geburt sinkt HCG auf nicht meßbare Werte (Bidlingsmaier, 136). Bei männlichen Neugeborenen führt dies zu einem kurzen und starken Anstieg der FSH- und LH-Werte, die durch vorübergehende Steigerungen der androgenen und östrogenen Steroide beantwortet werden. Diese Gonadotropin- und Testosteronanstiege konnte Forest (34) bis hin zu ca. 12 Monate nach der Geburt beobachten.

Somit kommt es nach der Geburt zu pubertätsähnlichen Erscheinungen. Nach Elsäßer (31) liegt demnach ab einem gewissen Zeitpunkt beim Kind eine voll funktionierende Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse vor.

Nach Hadziselimovic entwickeln sich die Leydigzellen während des ersten Lebensjahres entsprechend den Gonadotropin- und Testosteronwerten sehr gut, um dann, abgesehen von einer Unterbrechung zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr, in einen juvenilen Zustand überzugehen.

Ähnliche hormonal gesteuerte Veränderungen machen die Sertolizellen mit. Kleinteich (86) untersuchte besonders die Anzahl der Spermatogonien und den sich kontinuierlich vergrössernden Tubulusdurchmesser. Die Zahl der Spermatogonien nimmt bis zum Eintritt in die Pubertät kontinuierlich zu. Sie entwickeln sich aus Gonozyten, über fetale Spermatogonien, Spermatogonien Typ A und B, hin zu Spermatozyten erster Ordnung.

Neben diesen Beobachtungen wurden insbesondere das Längenwachstum der Samenstränge durch Charny und Mancini beschrieben.

9.2. KRYPTORCHE HODENENTWICKLUNG

Seit langem ist bekannt, daß es im Laufe der hormonalen Veränderungen der Pubertät zu einer Schädigung des Keimepithels, wie Verminderung der Keimzellzahl, Verdickung der

Tubuluswandungen und Zurückbleiben der Tubulusentwicklung im kryptorchen Hoden kommt (19,60,101,109). Doch erst in den fünfziger Jahren lassen sich Veröffentlichungen finden, die von einer Schädigung bereits im sechsten Lebensjahr sprechen (Hecker, 12).

Seit 1965 ist durch Mancini (101), Hadziselimovic (39), Hecker (61) und Mengel (47) bekannt, daß bereits im Verlauf des zweiten Lebensjahres Veränderungen des Keimepithels mit einem Verlust von Spermatogonien auftreten.

9.3. TEMPERATUREINFLÜSSE

Nach Bierich (11) führt die 1-2°C höhere Umgebungstemperatur im Bauchraum zur Tubulusdegeneration, wie es von Moore und Nelson (107) tierexperimentell gezeigt werden konnte.

Young berichtete schon 1929 über Erwärmungen des Skrotums von 5-6°C über Körpertemperatur für 15 Minuten bei Meerschweinchen, was zu einer Störung aller Tubuli mit vorübergehender Sterilität führte. Auch Mac Leod (107) untersuchte 1941 sechs Freiwillige, indem er mittels Diathermie die Hoden einer Umgebungstemperatur von 43°C für 30 Minuten aussetzte. Bei der Samenanalyse fand er stark erniedrigte Spermienzahlen, die sich langsam erholten. Auch Moore und Mills (107) konnten die Temperaturschädigung aller Zellen der Spermatogonienentwicklung, mit besonderer Betonung der ausgereiften Zellen, bestätigen.

9.4. JUGENDLICHER UND ERWACHSENER KRYPTORCHISMUS

Zwischen dem histologischen Bild von kryptorchen Hoden Erwachsener und Kinder gibt es einige Unterschiede.

Die Veränderungen des kindlichen kryptorchen Hodens sind weniger auffällig wie die des Erwachsenen. Es kommt zu Unregelmäßigkeiten in der Tubulusstruktur und zu einer deutlichen Verminderung der Keimzellen. Der Durchmesser der tubulären Strukturen ist grundsätzlich geringer.

Mancini (101) führte eine Methode zur Zählung der Keimzellen ein, wobei 50 transversal getroffene Tubuli ausgezählt werden. Da es aber neben dieser allgemeinen Verminderung auch eine ungleiche Verteilung der Keimzellen gibt, plädieren Mack (65),

Scorer und Farrington für prozentuale Angaben über die Zahl der Tubuli, die Spermatogonien enthalten (=Fertilitätsindex).

Kryptorche Hoden Erwachsener bleiben sehr viel kleiner und haben oft eine weichere Konsistenz. Beim histologischen Schnitt fallen vor allem die atrophischen Tubuli mit dem meist nur sehr spärlichen Keimepithel auf. Das Lumen enthält fast nur unreife Sertolizellen. Die Wände der Tubuli sind grundsätzlich verdickt. Hypoplastische Tubuli finden sich ebenfalls häufig. Die ungewöhnlich großen Leydigzellen sind vielfach vakuolisiert und enthalten vermehrt Lipide (65).

9.5. FRÜHUNTERSUCHUNGEN

Hecker (60) untersuchte histologisch 336 dystop gelegene Hoden. Bei einer Unterteilung in verschiedene Altersgruppen konnte er, abgesehen von der ersten Altersgruppe bis fünf Jahre, eine deutliche Reduzierung des Reifegrades der Hoden beobachten. Hecker schließt aus seinen Ergebnissen, daß wahrscheinlich nur ein Drittel der Patienten mit einseitigem Hodenhochstand fertil wird.

Zu sehr ähnlichen Ergebnissen gelangte Hedinger (47) bei der Untersuchung von Keimzellen bei 450 Jungen (n=619), die zwischen einigen Monaten und 10 Jahren alt waren. Dabei stellte er eine deutlich verminderte Anzahl von Spermatogonien im 2. und 3. Lebensjahr fest, die er im ersten Lebensjahr noch nicht beobachten konnte. Vom 3. Lebensjahr bis zur Pubertät blieben die mittleren Werte dann gleich.

Im 2. Lebensjahr hingegen fand man bereits einen kompletten Spermatogonienverlust in 25% der untersuchten Hoden (49).

Mengel (103) untersuchte 515 Biopsien kryptorcher Hoden (Alter 3 Mon. - 15 Jahre), wobei er nur in 10% der Fälle ein nicht geschädigtes Keimepithel feststellen konnte. Allerdings war bei den 25 Biopsien, die von Kindern in den ersten beiden Lebensjahren stammten, nie ein völliger Spermatogonienschwund zu sehen. Erst im dritten Lebensjahr kam es zu einem signifikanten Absinken der Spermatogonienzahlen. Weiterhin nimmt auch der Tubulusdurchmesser nicht mehr weiter zu, und das Interstitium beginnt sich zu verbreitern und zu kollagenisieren. Die

Entwicklung des Hodens stagniert, ohne daß dieser Zustand in späteren Jahren reversibel ist.

Bay (8) führte an 79 Patienten (2-14 Jahre) 120 Biopsien durch. Nur in 26% der Fälle konnte er altersentsprechende histologische Befunde erheben, wobei die meisten dieser Befunde in der Altersgruppe zwischen 2-5 Jahren zu erkennen waren. Bei Hodenretentionen gab es in 86% der Fälle deutliche Schädigungen, bei den Ektopien waren es 66%.

Nach Mancini (101) kommt es bereits in der postnatalen Phase zu den ersten histologischen Veränderungen, indem die verschiedenen Typen von Keimzellen in ihrer relativen Zahl pro Tubulusquerschnitt abnehmen.

Er schließt daraus auf eine Unfähigkeit der primitiven Spermatogonien Typ A, andere Entwicklungstypen hervorzubringen. Weiterhin fand er während der Entwicklung zum ausgereiften Hoden eine zunehmende Abnahme der Mutter-Stammzellen.

Die cytochemische Untersuchung zeigte besonders schlechte Resultate bei der Untersuchung präpubertärer Sertolizellen. Da den Sertolizellen nicht nur eine Funktion als Stützzellen, sondern auch als Ernährungszellen zukommt, diskutiert Mancini, inwieweit diese gestörte Funktion die Retardierung der Keimzellen noch zusätzlich fördert.

Aus seinen Untersuchungen schließt er, daß die Keimzellen aufgrund einer frühen Störung nicht in der Lage waren, auf eine spätere Gonadotropinstimulation zu antworten. Die Sertoli-Zellen sind nur teilweise betroffen, die Leydigzellen hingegen gar nicht.

9.5.1. KRITISCHE ANMERKUNGEN

Da beim Vergleich der Spermatogonienzahlen für das 1. Lebensjahr eine deutlich höhere Standardabweichung der Kontrollgruppe zu beobachten war, ist die Frage berechtigt, ob es sich hier eventuell um eine Vermischung mit anatomisch hochsitzenden Hoden handeln könnte, wie es von Koch vermutet wird (91).

Nelson (107) gibt in seinen Untersuchungen zu bedenken, daß ein Spermatogonienverlust beim Kryptorchismus häufiger vorgetäuscht wird, als es der Wirklichkeit entspricht. Diese Behauptung basiert auf der Tatsache, daß Fälle von Keimzellaplasie,

wie sie gar nicht so selten in skrotalen Hoden vorkommen, auch in kryptorchen Hoden anzutreffen sind.

9.6. INTERSTITIELLE VERÄNDERUNGEN

Während die Schädigung der Keimzellen schon zu einem frühen Zeitpunkt erfolgt, entwickeln sich das Bindegewebe und die Leydigzellen nach Mancinis (101) Beobachtungen bis zur ersten pubertären Phase ganz normal. Dann kommt es zu einer extravaskulären Anhäufung von Serumproteinen mit anschließender Diffusion in die Wände der Tubuli seminiferi, wobei es zu deren Fibrose kommt. Hierin sieht er vor allem den Grund für ein Versagen einer späteren Therapie.

Hadziselimovic (51,65) zeigte in seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen der retinierten Hoden eine mit dem Beginn des 2. Lebensjahres zunehmende Kollagenisierung des peritubulären Gewebes. Diese Tatsache könnte zu einer verminderten nutritiven Versorgung der Spermatogonien führen. Weiterhin wird mit dem 2. Lebensjahr auch die Tunica propria der Tubuli zunehmend dicker, was im Laufe der Jahre noch zunimmt. Hadziselimovic fand nur sporadisch ein glattes endoplasmatisches Retikulum, viele Lipidvakuolen, runde, in Gruppen angeordnete Mitochondrien und Auszackungen an den Zellkernen. Weiterhin fand er bis zum 5. Lebensjahr eine Abnahme der "Volumendichte" der Zellkerne bis zu 60%. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Kleinteich (86).

Hadziselimovic beobachtete weiterhin eine Atrophie der Leydigzellen bereits im ersten Lebensjahr in kryptorchen Hoden. Auch die Plasma-Testosteronspiegel sind in der postnatalen Phase bei kryptorchen Jungen signifikant erniedrigt (3). Vilar (65) hält die Atrophie der Leydigzellen während des 1. Lebensjahres allerdings für einen physiologischen Vorgang.

Bierich (11) hebt hervor, daß die histologischen Veränderungen beim Kryptorchismus nicht nur eine verzögerte Reifung, sondern vor allem pathologische Reifungsvorgänge zeigen. Der normale Aufbau des Samenepithels ist häufig nicht mehr zu erkennen, in den sklerosierten Tubuluswänden finden sich vermehrte Kollageneinlagerungen. Auch im Interstitium sind das Bindegewebe und die teils degenerierten Zwischenzellen

vermehrt. Bierich sieht diese pathologischen Reifungsvorgänge v.a. durch die Wirkung der Gonadotropine auf einen im unphysiologischen Milieu liegenden Hoden bedingt. Im weiteren Verlauf kommt es dann zum völligen Untergang des Keimepithels.

9.7. EIN- UND BEIDSEITIGER KRYPTORCHISMUS

Hoesli (69) fand, in Übereinstimmung mit Salle & Hedinger, bei histologischen Untersuchungen keinen Unterschied zwischen ein- oder beidseitigem Kryptorchismus.

Die Anzahl der Spermatogonien in den bilateral kryptorchen Hoden unterscheidet sich nicht wesentlich. Anders in den unilateral kryptorchen Hoden, bei denen die Keimzellenanzahl im deszendierten Hoden wesentlich höher liegt, ohne den Normalwert gesunder Hoden zu erreichen.

Zusammenfassend läßt sich heute folgendes feststellen:

1. Ab dem zweiten Lebensjahr kommt es zu einem deutlichen Schwund der Spermatogonien.
2. Der Durchmesser der Tubuli nimmt ab, und die lineare Zunahme der Tubulianzahl bis zur Pubertät findet nicht statt.
3. Es kommt zu einer Kollagenisierung des interstitiellen Gewebes.

10. KONTRALATERALE SCHÄDIGUNG

Die Beobachtung, daß beim einseitigen Kryptorchismus auch der kontralaterale Hoden eine Schädigung aufweist, warf die Frage auf, ob diese primär dysgenetisch oder sekundär bedingt sei.

Atkinson (2) verlagerte bei 28 Meerschweinchen am 7. Lebenstag einen der unreifen Hoden intraperitoneal, um so der Frage einer eventuellen Schädigung des kontralateralen Hodens durch den retinierten Hoden nachzugehen. Er fand bei allen Hoden eine normale Entwicklung und eine normale Spermatogenese. Er schließt aus den Ergebnissen dieser Untersuchung auf eine primäre Anlagestörung beider Hoden im Falle eines Hodenhochstandes, wobei häufig ein Hoden von dieser grundsätzlichen

Störung stärker betroffen sein könnte. Auch die schlechten Fertilitätsergebnisse könnten auf diese Weise erklärt werde.

Das Ausmaß der Retention wäre nach dieser Vorstellung ein Maßstab für die Schwere der nicht näher zu bestimmenden Störung.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Woodhead (24), der zeigte, daß Männer mit einseitig retiniertem Hoden, der, wie früher üblich, operativ entfernt wurde, die gleichen Subfertilitätsraten aufwiesen wie Männer, die mit einseitig retiniertem Hoden ohne Therapie weiterlebten. Diese Feststellung macht die Hypothese einer den deszendierten Hoden schädigenden Substanz weniger wahrscheinlich, sondern läßt eher eine primäre Dysgenesie auch des orthotopen Hodens vermuten.

Zusammenfassend ließe sich hieraus eine primäre Hypoplasie beider Hoden folgern, wobei ein Hoden den Deszensus vollziehen konnte, der andere nicht. Der deszendierte Hoden zeigt demnach seine primäre Schädigung erst zu einem späteren Zeitpunkt, während die Schädigung des anderen Hodens bereits im Maldeszensus zum Ausdruck kommt.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Untersuchungen Heckers et al. (60), der bei histologischen Untersuchungen beider Hoden von 11-15-jährigen Kryptorchen in 2/3 der skrotalen Hoden keine dem Alter entsprechende Reifung finden konnte.

Der Ansicht, wonach Patienten mit einseitigem Kryptorchismus normal zeugungsfähig sein müßten, da sie einen gesunden Hoden hätten, widersprach Hecker (60) an Hand einer größeren Untersuchung, bei der nur ca. 1/3 der untersuchten Männer zeugungsfähig und ein weiteres Drittel subfertil waren. Das restliche Drittel blieb trotz aller Bemühungen kinderlos.

Hösli (69) fand bei 68 eigenen Fällen eines einseitigen Kryptorchismus in 17% auch im skrotalen Hoden eine so stark verminderte Spermatogonienzahl, daß man eine zukünftige Infertilität als gegeben annehmen darf.

Auch die Untersuchungen von Shirai (2), der experimentell einen Hoden bei Hunden intraperitoneal verlagerte, konnte Hemmungen der Spermatogenese und degenerative Veränderungen im

kontralateralen Hoden beobachten. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen erwächst die Vorstellung einer Art humoralen Beeinträchtigung des kontralateralen Hodens durch die Gegenwart des retinierten.

Die Untersuchungen von Shirai konnten Mengel und Moritz aus dem Arbeitskreis um Hecker in München bestätigen (62). Beim einseitigen Hodenhochstand fanden sie bei 70% der Kinder auch eine Schädigung der kontralateralen Seite.

Eine ähnliche experimentelle Studie wie Shirai unternahmen Gottschalk (47) und Mitarbeiter (1976). Sie verlagerten bei einer Anzahl von Hunden jeweils einen Hoden intraperitoneal. Nach drei Monaten war ein mehr oder weniger deutlicher Rückgang der Spermatogonienzahlen sowohl im dystopen als auch im orthotopen Hoden sichtbar. Wie Hadziselimovic konnte auch er elektronenmikroskopisch eine Verbreiterung der Basalmembranen feststellen.

Gottschalk (39) konnte auch bei histologischen Nachuntersuchungen orchidopexierter Knaben zeigen, daß die orthotopen Hoden eine signifikante Reduktion der Spermatogonienzahlen und der Tubulusdurchmesser aufwiesen. Fertilitätsuntersuchungen am gleichen Kollektiv mittels Spermatogrammen zeigten ein paralleles Bild.

Bei der Untersuchung von 36 Patienten mit einseitigem Kryptorchismus konnte er die histologischen Ergebnisse von Hösli und Hedinger bestätigen, wonach es ab dem 2. Lebensjahr zu einer zunehmenden Verarmung nicht nur des dystopen, sondern auch des orthotopen Hodens an Spermatogonien kommt, wobei der Tubulusdurchmesser kontinuierlich abnimmt.

Mengel (102) geht bei der Suche nach den möglichen Ursachen der kontralateralen Schädigung bei einseitigem Hodenhochstand von der Hypothese einer zugrunde liegenden Autosensibilisierung aus. Er sieht dabei Parallelen zur sympathischen Ophthalmie.

Die Arbeiten von Freund, Mancini und vielen anderen (113) zeigen Parallelen im histologischen Befund von experimentell induzierten allergischen Orchitiden und menschlichem Maldeszensus testis. Um die Haltbarkeit dieser Hypothese zu zeigen, verabreichte Mengel präbuberalen Hunden, bei denen ein einseitiger experimenteller Kryptorchismus erzeugt wurde, ein Immun-

suppressivum (Azathioprin). Er fand den menschlichen Verhältnissen vergleichbare degenerative Veränderungen am kontralateralen Hoden, die durch die Azathiopringabe in ihrer Entwicklung signifikant positiv beeinflußt wurden. Der hemmende Einfluß auf die Hodenentwicklung konnte sowohl am dystopen als auch am orthotopen Hoden aufgehoben werden. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, daß den pathologischen Hodenparenchymveränderungen ein autoimmunologisches Geschehen zugrunde liegt. Als möglichen Entstehungsmechanismus könnte man sich vorstellen, daß tolerierte Antigene durch die Temperaturerhöhung ihr Toleranzverhalten verlieren, worauf eine Antikörperbildung einsetzt, die dann mit dem ursprünglichen Antigen kreuzreagieren.

Auch Heite (66) vermutet eine Schädigung des kontralateralen Hodens über Autoimmunprozesse, die vom maldeszendierten Hoden ausgehen sollen.

11. GEFAHREN DES HODENHOCHSTANDES

Nach Samini (117) führt die Retention zu folgenden Gefahren:

a) Infertilität
b) Traumatische Insulte
c) das Offenbleiben des Proc. vaginalis hat Hernien und Hydrozelen zur Folge
d) Malignombildung erhöht
e) Inkarzeration und Torsion
f) Atrophie
g) Psychische Belastung

Zu den Punkten b und d wird im Folgenden Stellung genommen.

11.1. TRAUMATISCHE INSULTE

Neben der Fertilitätsgefährdung des retinierten Hodens besteht vor allem eine weitere Gefährdung in der exponierten Lage des Hodens. Während die Gonade im Skrotum relativ geschützt liegt und Druck und Stoß ausweichen kann, ist dies bei inguinaler oder präfaszialer Lage nicht der Fall. Hier liegt der

Hoden relativ fixiert in unmittelbarer Nähe der Beckenknochen und ist kleineren Traumatisierungen ausgesetzt.

11.2. MALIGNOM-GEFÄHRDUNG

Wangensteen (13) schrieb schon 1927, daß es wohl keine medizinische Frage gibt, die divergenter als die mögliche Malignität retinierter Hoden behandelt wird.

In größeren Untersuchungen bei Keimzellentumoren der Hoden konnte nach Zabransky (140) bei 3.4 - 13% der Untersuchten ein Kryptorchismus in der Anamnese oder ein vorhandener Hodenhochstand festgestellt werden (24,65).

Nach Mostofi (65) ist für Patienten mit Hodenhochstand die Wahrscheinlichkeit, einen Keimzelltumor zu bekommen, 14 bis 48 mal, nach Zabransky (140) 30 mal größer als bei normalen Patienten.

Nach Batata (65) können sich sogar in 10% der Fälle im deszendierten Hoden bei unilateralem Kryptorchismus Tumoren entwickeln.

Da es bei ca. 20% der Hodenmalignome ehemals kryptorcher Hoden erst nach deren Verlagerung ins Skrotum zu einer Manifestation des Tumors kam, rät Zabransky, die Orchidopexie nicht als Tumorprophylaxe zu betrachten. Nur bei Gonadendysgenesien, die besonders stark zur Gonadoblastombildung neigen, sei eine rechtzeitige Exstirpation der Gonade indiziert.

Ähnlich urteilt auch Gilbert (117), der eine Literaturübersicht zusammenstellte, wonach bisher insgesamt 63 Tumoren in retinierten Hoden nach deren Verlagerung ins Skrotum auftraten. Somit verhindert die Verlagerung zwar nicht die Entartung der Keimdrüse, läßt sie aber sehr viel früher erkennbar werden, wodurch die Therapie erfolgreicher wird.

Betrachtet man sich die jährliche Inzidenz für Malignome bei gesunden Hoden, so beträgt sie 0.0015%, wohingegen bei dystopen Hoden sich eine Inzidenzrate von 0,0225% errechnen läßt. Dies bedeutet eine 14x größere Krebsgefährdung des dystopen Hodens gegenüber dem normalen Hoden. Errechnet man hieraus die Gefährdung eines Mannes, der mit seinen dystopen Hoden 70 Jahre alt wird, so ergibt sich eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 1,58%, ein zu vernachlässigender Risikofaktor, verglichen mit

anderen Gefährdungen. Die Einschränkung der Lebenserwartung durch maligne Entartung des dystopen Hodens dürfte daher bei weitem überschätzt worden sein.

12. THERAPIE DES HODENHOCHSTANDES

Neben der Abwendung der oben erwähnten Gefahren und der Schaffung eines befriedigenden kosmetischen Ergebnisses, ist die Garantie der späteren Fertilität oberstes Gebot bei der Behandlung des Hodenhochstandes. Während sich früher operative und konservative Therapie eher konkurrierend gegenüberstanden, erkennt man heute mehr und mehr ihren ergänzenden Wert. Vor 20 Jahren nahmen Charny und Scorer an, daß dem Kryptorchismus eine kongenitale Schädigung der Keimzellen zugrunde lag, und somit der Operation nur eine kosmetische Bedeutung zukäme (41,87). Umfangreiche bioptische Untersuchungen der letzten Jahre, besonders durch Hadziselimovic, widerlegen allerdings diese Befunde dadurch, daß er bei kryptorchen Jungen unter einem Jahr eine normale Anzahl von Keimzellen feststellen konnte (44).

12.1. ZEITPUNKT DER BEHANDLUNG

Der optimale Zeitpunkt der Behandlung muß sich an zwei Fragen orientieren:

1) Bis zu welchem Zeitpunkt ist ein spontaner Deszensus noch möglich?
2) Ab welchen Zeitpunkt kommt es zu den ersten irreversiblen Hodenschädigungen?

ad1)
Nach Forest (34) gibt es in den ersten sechs Lebensmonaten einen physiologischen Androgenanstieg, der für den spontanen Deszensus bei Vorliegen eines sogenannten "physiologischen Hodenhochstandes" verantwortlich sein könnte. Aus diesem Grund rät auch Hadziselimovic (39) von jeder Therapie vor diesem Zeitpunkt ab.

Scorer (12) beobachtete einen spontanen Deszensus bei 2/3 seiner untersuchten Patienten sogar bis zum Ende des ersten

Lebensjahres und rät zu einer Hormonbehandlung nicht vor diesem Termin.

ad2)

Wichtige pathologische Veränderungen geschehen im kryptorchen Hoden während der ersten drei Monate im Interstitium. Im normalen Hoden kommt es hier unter Gonadotropineinfluß zu einer Stimulation der Leydig-zellen, die im kranken Hoden ausbleibt (39,47). Ab dem neunten Monat kommt es zu ausgeprägten Veränderungen der Keimzellen im betroffenen Hoden. Der optimale Zeitpunkt der Behandlung wäre demnach um den 9. Monat.

Scorer forderte bereits 1967 (94) die Früh-Operation im ersten Lebenjahr. Jendricke (65) und Kleinteich (47) schlagen das zweite Lebensjahr zur Operation vor.

Nach den Untersuchungen von Hedinger und Hoesli (69) kommt es erst im Laufe des dritten Jahres zu einer deutlichen Abnahme der Spermatogonienzahlen/50 Tubulusquerschnitte. Diese Beobachtung wäre ein Grund dafür, die Therapie bis zum Beginn des dritten Lebensjahres einzuleiten.

Auch nach dem 2. Lebensjahr sollte bei Kindern mit einem Hodenhochstand eine Hormonkur durchgeführt werden. Selbst wenn die ersten degenerativen Veränderungen schon eingesetzt haben sollten, so ist der Hoden meist noch nicht so geschädigt, daß eine Hormontherpie aussichtslos wäre. Erst im 6. Lebensjahr nimmt der Spermatogoniengehalt/Tubulusquerschnitt signifikant ab (116).

Darüberhinaus konnte Deming (16) nachweisen, daß unter Gonadotropintherapie das Vas deferens, die Vasa spermatica, das Skrotum und der Inguinalkanal eine Entwicklung durchmachen, die die Operation wesentlich erleichtern.

Rothauge (116) kommt dabei zu dem Ergebnis, daß eine mit vorangehender Hormontherapie durchgeführte Operation ein besseres Ergebnis hat, als die alleinige Operation.

Obwohl die ersten Ergebnisse der Frühoperation (ab 2. Lebensjahr) ermutigend sind, können noch keine endgültigen Aussagen über den optimalen Operationszeitpunkt gemacht werden, da die Patienten zur vergleichenden Fertilitätsprüfung noch zu jung sind.

12.2. THERAPIE MIT HUMAN-CHORION-GONADOTROPIN

Die Auffassung, daß HCG (humanes Choriongonadotropin) ein ursächlicher Faktor beim Deszensus sei, bildet die theoretische Grundlage für die Behandlung der Retentio testis mit Hormonen.

Seit Cojama durch Zerstörung und Rost (117) durch Röntgenstrahlen die Hypophyse in Tierversuchen ausschalteten und den ausbleibenden Deszensus demonstrieren konnten, richtete sich die Hauptaufmerksamkeit beim Kryptorchismus-Problem auf die Hypophysen-Gonadenachse.

Winterstein und Jonas (117) berichteten über den Spontandeszensus in der Pubertät, der diese Auffassung zu bestätigen schien. Die ersten konkreten Behandlungsversuche unternahm der Berliner Urologe Schapiro (120) 1930.

Nach Knorr (47) hat HCG fast ausnahmslos eine LH-Wirkung und übt damit einen stimulierenden Effekt auf die Leydigzellen aus. Das Vorhandensein eines geringen FSH-Effekt, der auf das Keimepithel wirken soll, ist noch umstritten.

12.2.1. HCG-TEST

Einen Anstieg des Testosterongehaltes des Blutes oder Urins nach HCG-Stimulation ist neben Waaler (133) von mehreren anderen Autoren u.a. Attanasio, Cacciari, Canlorbe, Jendricke, Sizonenko und Zachmann (131) beobachtet worden, obwohl der Testosteronanstieg in vielen Fällen schwach oder gar nicht vorhanden war. Der Testosteronanstieg nach HCG-Therapie war bei Knaben mit einseitigem Kryptorchismus über 11 Jahren deutlicher als bei jüngeren. In einigen Fällen von bilateralem Kryptorchismus gab es nur schwache Reaktionen auf die Stimulation durch HCG (125). Diese Befunde unterstützen die Vermutung einer relativen Insuffizienz der Testosteronsekretion retinierter Hoden.

Gendrel (37), Canlorbe (37) und Attanasio (37) konnten eine verminderte Reaktion der Leydigzellen auf die HCG-Stimulation bei ein- und beidseitigem Kryptorchismus vom 4. Lebensjahr bis zur frühen Pubertät zeigen, was Cacciari (15,37) allerdings nur in bilateralen Fällen bestätigen konnte. Da Canlorbe eine Normalisierung der Antwort der Leydigzellen auf HCG im Verlauf der

Pubertät erkennen konnte, nimmt er eine verspätete Reaktion des Hodens auf die LH/HCG-Stimulation als eine Ursache des Maldeszensus testis an.

Auch die Nebenwirkungen der HCG-Therapie lassen einen erhöhten Testosteronspiegel erkennen. So berichtet Oberniedermayr (96) von Nebenwirkungen der Hormontherapie in Form von Penis- und Skrotumvergrößerungen, vermehrten Erektionen und allgemeiner Aggressivitätsneigung von Knaben im Schulalter, die sich nach Absetzen der Therapie im allgemeinen zurückbilden, ohne jedoch ganz zu verschwinden.

12.2.2. ERFOLGE DER HCG-THERAPIE

Da die Behandlungskonzepte und das Krankengut der jeweiligen Therapeuten sehr uneinheitlich ist (obwohl das Therapieschema durch die WHO seit vielen Jahren eindeutig festgelegt wurde), lassen sich keine genauen Angaben über den allgemeinen Therapieerfolg machen.

Sammelstatistiken von Nixon (117) mit 388 Patienten von 24 Autoren und von Bierich (108) zeigen Heilerfolge zwischen 20-80%.

Dahl-Iversen (96) berichtet in einer Sammelstatistik von 19 Autoren über einen Erfolg der hormonellen Therapie in 63% der Fälle.

Nach den größten Untersuchungsserien von Bierich (12) (n=612), Knorr (47) (n=574) und Pagliano-Sassi (47) (n=213) beträgt der Erfolg der HCG-Therapie ca. 54%.

Bei e i n s e i t i g retinierten Hoden fanden Bierich (10) in 21%, Ehrlich et al. (108) in 23%, Canlorbe, Knorr, Bergada (n = 1,200) in 30-45%, Knorr (n=350) in 66% der Fälle einen erfolgreichen Deszensus.

Bei b i l a t e r a l retinierten Hoden fand Knorr (n=350) in 33%, Canlorbe, Knorr, Bergada (n = 1,200) in 40% und Bierich (12) in 49% der Fälle einen vollen Deszensus.

Auffallend ist dabei, daß relativ hoch liegende Hoden deutlich schlechter auf die HCG-Therapie ansprechen.

Die Unterschiedlichkeit der Therapieergebnisse könnte in diesem, wie auch in anderen Fällen, mit der Uneinheitlichkeit der Nomenklatur zusammenhängen.

So ist z.B. der Gleithoden als echter Hodenhochstand zu betrachten, der Pendelhoden bedarf hingegen keiner Behandlung. Die Schwierigkeiten bei der klinischen Abgrenzung könnten unterschiedliche Erfolgszahlen bei der Behandlung des Hodenhochstandes erklären.

So fand z.B. Bergada (47) bei seiner großen Studie (n=1,200) einen Erfolg bei der HCG-Behandlung von 40% bei beidseitigem und 30% bei einseitigem Kryptorchismus. Diese Zahlen werden verständlich, wenn man beachtet, daß Bergada alle "prescrotal testes", die den Gleithoden im deutschen Sprachraum entsprechen (manchmal auch als "subcutaneous testes" bezeichnet), nicht miteinbezogen hat. In diesem Fall kommt man auf die gleichen Erfolgszahlen wie sie in den größten europäischen Serien bei der HCG-Behandlung von Bierich (12) und Knorr (47) erzielt wurden (ca. 54%).

Charny (12) und Hockerts (67) wiesen darauf hin, daß HCG, besonders wenn es nach dem 10. Lebensjahr gegeben wurde, häufig die Spermienreifung stört und zu einer fortschreitenden Zerstörung des Hodengewebes führte. Kleinere Dosen Gonadotropin hätten diesen antifertilen Effekt nicht.

HCG-Untersuchungen in Doppelbindstudien liegen bis heute noch nicht vor!

12.3. L H - R H T H E R A P I E

Die ersten konkreten Vorstellungen bezüglich der neurohormonalen Kontrolle der Hypophyse durch den Hypothalamus mittels "releasing-factors" hatte 1937 Harris (110).

Entgegen der sonst üblichen Ansicht der Kontrolle der Hypophyse durch Neurone des Hypothalamus, propagierte Harris die These einer Ausschüttung von Hypothalamusfaktoren in das portale Gefäßsystem, wodurch die Hormone zur vorderen Hypophyse gelangen könnten.

Mc Cann konnte 1960 zeigen, daß ein grober Hypothalamusextrakt einen LH-Anstieg bewirkte. Jedoch dauerte es noch weitere 11 Jahre, bis es Guillemin (110) und Schally gleichzeitig, aber unabhängig voneinander, gelang, das Dekapeptid zu isolieren und rein darzustellen.

12.3.1. LH-RH - PHARMAKOLOGIE

Im Gegensatz zu früheren Jahren, in denen man eine getrennte Stimulation von LH und FSH annahm, konnnten Kastin et al. (7) 1969 zeigen, daß beide Gonadotropine durch dasselbe Releasing-Hormon stimuliert werden. Es ist bisher noch nicht gelungen, eine isolierte Zellsekretion für die beiden Hormone nachzuweisen.

Hausler (110) vermutet, eine mögliche differenzierte Steuerung für LH und FSH durch eine unterschiedliche Frequenz und Amplitude der LH-RH-Sekretion erklären zu können.

Mittler (7) brachte 1970 die Frage auf, inwieweit durch LH-RH nicht nur die Freisetzung von Gonadotropin, sondern auch deren Synthese gefördert wird.

Eine interessante Beobachtung bezüglich der Ansprechbarkeit der Hypophyse auf LH-RH konnte Belchez (110) machen. Die chronische Verabreichung von LH-RH führte zu einer "down-regulation" der entsprechenden hypophysären Rezeptoren und zu einer verminderten LH-Antwort. Dagegen kommt es bei einer intermittierenden Applikation des Hormons zu einer zunehmenden Sensitivität der gonadotropen Zellen. Dieser Effekt ist aber nicht mit einer substantiellen Steigerung von LH oder FSH verbunden.

Geringe Dosen von LH-RH oder eines seiner Agonisten wirken sich in einer Erhöhung der Rezeptoranzahl für LH-RH in der Hypophyse aus, ohne allerdings den hypophysären Gehalt an LH zu verändern.

Offensichtlich haben kleine LH-RH-Dosen einen stimulierenden Einfluß auf die Rezeptorsynthese. Bei einer sich steigernden Dosis von LH-RH kommt es sowohl zu einer Verminderung der Rezeptoren (receptor-down-regulation) als auch des LH/FSH-Gehalts der Hypophyse und des Serums. Dabei wird die Verminderung der Rezeptoren teils durch deren Besetzung, teils durch Verlust bedingt (118).

Betrachtet man die geringen Veränderungen im Plasmaspiegel der Gonadotropine, so wundert man sich über die Effektivität der Therapie. Da man die gleiche Beobachtung auch mit relativ geringen Dosen von HCG machen kann, wird vermutlich die Häufigkeit geringer Stimuli die entscheidende Größe sein.

12.3.2. DOSIS UND APPLIKATION

Rebar (56) bestimmte die geringste wirksame LH-RH-Einzeldosis, die zu einem LH-Anstieg führte, zu 0.003 mg i.v.

Bei präpuberalen Knaben reicht eine Dosis von 0.005 mg/qm Körperoberfläche aus, um zu einer LH- und FSH-Stimulation zu führen.

Besser (9) untersuchte 1972, kurz nach der gelungenen Sequenzbestimmung des Releasing-Hormons, London (97) 1973, dessen Wirkung auf gesunde Menschen. Er konnte nach i.v.-Applikation (20-30 min.) einen signifikanten Anstieg sowohl bei LH als auch bei FSH im Serum feststellen, wobei die FSH-Werte deutlich hinter denen für LH zurückblieben.

Auch nach den Befunden von Happ (58) erscheint die Stimulation von FSH geringer, was eventuell auch an dem späten Maximum der FSH-Sekretionskurve liegen könnte. Aber auch von zur Mühlen (106) fand einen deutlich geringeren Anstieg von FSH auf etwa nur das Doppelte des Ausgangswertes ohne Dosisabhängigkeit.

Ob es Interaktionen zwischen Releasing- und gonadalen Hormonen gibt, bleibt noch zu klären.

12.3.3. BIOLOGISCHE VERFÜGBARKEIT

Weiterhin stellte Dahlen (25) fest, daß ca. 1%-4% der nasal applizierten LH-RH-Menge im Blut nachweisbar war, was einen erheblichen intranasalen Verlust von LH-RH vermuten läßt.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Fink (32), als er die Wirkungen von intravenöser und intranasaler Applikation von LH-RH bei gesunden Männern miteinander verglich.
Die intranasale Gabe von LH-RH verursachte einen dosisabhängigen Anstieg von LH, dessen Maximum zeitlich nach dem der i.v.-Applikation lag. Um die gleiche Höhe eines LH-Anstiegs zu erreichen, ist intranasal eine 100-fach höhere Dosis notwendig. Die Sicherheit und die Annehmlichkeit dieser Applikationsart wiegt diesen Nachteil aber wieder auf.

Obwohl durch Dahlen (25) die geringste pernasal wirksame Dosis zu 0.5 mg bestimmt wurde, konnte Happ (56) zeigen, daß auch schon eine Dosis von 0.2 mg einen deutlichen Anstieg der Gonadotropine bei Kryptorchen bewirkte. Bei der pernasalen

Applikation konnte Happ (58), nach anfänglich nur geringen Steigerungen der LH-Sekretion, deutlichere Effekte nach wiederholten Gaben sehen (priming-effect). Bei Applikation in 2-stündigen Abständen fielen die Gonadotropinwerte nicht mehr wesentlich ab.

Entsprechend den von Belchez gemachten Beobachtungen über den "Selbst-Start-Effekt" von intermittierend verabreichtem LH-RH (110), behandelte Keogh (85) fünf Jungen mit einer LH-RH Dosis von 0.1 mg/Dosis, die er stündlich in 3-Minuten Impulsen verabreichte. Die Patienten waren in einem Alter von 3 1/2 bis 12 1/2 Jahren. Nach 3-19 Wochen trat bei vier Jungen der Deszensus ein.

Diese Methode hat den Vorteil, daß geringere und genauere Dosen zur Anwendung kommen. Außerdem läßt sich auf diese Weise eine "down-regulation" der Rezeptoren der gonadotropen Zellen des HVL vermeiden, was sonst bei höheren Dosierungen der Fall sein kann.

Hoff (125) postulierte zwei Speicherbereiche von hypophysären Gonadotropinen, die bei wiederholter LH-RH-Stimulation sowohl für die erhöhten Basalwerte als auch Maxima verantwortlich sein sollen. Davon ausgehend kam Hoff zu dem Schluß, daß die Reaktion der gonadotropinhaltigen Zellen der Hypophyse vom Ausmaß der vorherigen LH-RH-Exposition abhängig ist.

12.3.4. LH-RH-ANALOGE

LH-RH-Analoge sind neuerdings synthetisch hergestellt worden und zeichnen sich durch eine gegenüber LH-RH längere Halbwertszeit aus.

D-Ser(TBU)6LH-RH-EA10 hat sich als ein Derivat mit langer Wirkdauer und starker Wirksamkeit herausgestellt (19).

Im Gegensatz zur LH-RH-Therapie konnte Cacciari (16) mit diesem Derivat einen dosis-abhängigen Anstieg von FSH feststellen: LH-Spiegel blieben unverändert. Entsprechend fand er eine erniedrigte hypophysäre Reserve für FSH beim LH-RH-Test. Ein schlüssiger Vergleich zwischen LH-RH und seinen Analogen ist allerdings zum momentanen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Happ (58) konnte zeigen, daß die Analogen von LH-RH sich bezüglich ihrer Wirkung auf die Gonadotropinsekretion, unabhängig

von der Applikationsart, ähnlich verhielten.

Im Gegensatz zu dem LH-RH-Dekapeptid zeigen sie nur ein geringes erstes Maximum. Normalerweise kann bei der Applikation von LH-RH eine Sekretionskurve mit zwei Maxima gesehen werden, die den zwei Speicherbereichen der LH-Sekretion in der Hypophyse entsprechen sollen. Anscheinend ist die Wirkung der LH-RH-Analoge auf den schnell entleerbaren ersten Speicher geringer ausgeprägt als beim LH-RH-Dekapeptid.

Um den gleichen Effekt auf die Gonadotropinsekretion zu erzielen, benötigte Happ, verglichen mit der s.c.-Dosis, die 10-fache Dosis für die pernasale Applikation. Diese wiederum ist etwas weniger effektiv als die i.v.-Dosis. Die durch die verwendeten Analoge hervorgerufenen Wirkungen auf die Gonadotropinsekretion hielten für 6-8 Stunden an.

12.3.5. LH-RH - PHYSIOLOGIE

LH-RH wird im Hypothalamus synthetisiert und findet sich dort vor allem im mediobasalen Anteil und im präoptischen Bereich. Von diesen beiden Bereichen wird es jeweils über Neurone zur Eminentia mediana geleitet, um von hier aus in das Portalsystem der Hypophyse zu gelangen.

Außerdem kommt LH-RH noch in der menschlichen Plazenta vor. Miyake (110) konnte zeigen, daß LH-RH an der Synthese und der Freisetzung von HCG in den Synzytiotrophoblasten beteiligt ist, und daß dieses während der Schwangerschaft im gleichen Maße vorhanden ist.

Der primäre Effekt von LR-RH besteht in der Synthese und in der Freisetzung von LH und FSH in der vorderen Hypophyse, wobei die Wirkung auf FSH wesentlich weniger ausgeprägt ist.

Kastin (7) konnte 1969 den ersten Bericht über die stimulierte Freisetzung von LH durch hochgereinigtes LH-RH veröffentlichen. Dabei war die Reaktion präpuberaler Hypophysen nicht geringer als die von Erwachsenen.

Roth (7) fand 1973, daß sich der Plasma-Testosteronspiegel bei Pubertierenden und erwachsenen Männern nach LH-RH signifikant erhöhte; im Gegensatz zu präpuberalen Knaben, wo kein solcher Anstieg festzustellen war. Auch der LH-Anstieg nach LH-RH-Gabe war bei der ersten Gruppe deutlich größer als bei

den Knaben. Hieraus läßt sich ableiten, daß die Pubertät unter anderem eine Phase erhöhter Sensibilität gegenüber LH-RH darstellt. Die geringe Reaktion präpuberaler Knaben auf LH-RH ließe sich durch die mangelhafte Gonadotropinausschüttung oder durch eine verminderte Reaktionsfähigkeit der unreifen Hoden erklären.

Doch nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der LH-RH-Wirkung verändert sich in der Pubertät.

Kommt es nach der Pubertät durch LH-RH-Gabe mehr zu einer vermehrten LH-Stimulation, ist die Wirkung beim präpuberalen Jungen mehr auf eine vermehrte FSH-Sekretion gerichtet.

Die Wirkung des FSH beim Deszensus ist noch nicht genau geklärt. FSH scheint eine Mittlerfunktion bei der LH-induzierten Testosteronproduktion zu haben (140).

Auch der genaue Mechanismus der LH-RH-Therapie ist noch nicht bekannt. Ein Anstieg von LH und FSH ist zwar nachweisbar (58), ohne daß jedoch ein deutlicher Testosteronanstieg erkennbar wäre.

Eine mögliche Vorstellung geht von einer sich nicht im Plasmaspiegel zeigenden Testosteronerhöhung aus, die aber ausreicht, um den Deszensus in bestimmten Fällen zu bewirken. Schon geringe, in ihrer Dauer mit den heutigen Meßmethoden nicht zu erfassende Testosteronerhöhungen, könnten ausreichende Stimuli für einen erfolgreichen Deszensus sein.

Spona (127) schloß aus den unveränderten Testosteronwerten nach durchgeführter LH-RH-Therapie, daß der Korrektur größerer Abweichungen der Gonadotropinsekretion keine wesentliche Bedeutung bei der LH-RH-Behandlung des Hodenhochstandes zukäme.

Durch seine Untersuchungen kam Spona zu dem Ergebnis, daß LH-RH-Test und Testosteronbestimmung keine prognostischen Schlüsse bezüglich des Erfolges der LH-RH-Therapie zulassen.

Eine wesentliche Berechtigung zur Behandlung des Kryptorchismus mit LR-RH leitet sich aus der Tatsache ab, daß es nach der Geburt zu einer starken Verminderung der Leydigzellen kommt, und damit zu einem Abfall des Testosterons, wodurch der Deszensus gehemmt werden dürfte.

Dagegen produzieren die Hoden während der Fetalzeit eine erhebliche Menge Testosteron unter LH-Stimulation. Dabei darf man annehmen, daß auch das Wachstum des Skrotums, des Proc.vagina-

lis, des M.cremaster, des Vas deferens und das der Hodengefäße hormonabhängig sind.

12.3.6. LH-RH-DIAGNOSTIK

Der LH-RH-Test ist ein fester Bestandteil der endokrinologischen Diagnostik der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse geworden.

Neben der Möglichkeit, die Differentialdiagnose verschiedener Formen des Hypogonadismus und des Kryptorchismus zu stellen, wird er vor allem bei Amenorrhoen, Anorexien, AGS und anderen hypophysären Störungen eingesetzt. Beim Kryptorchismus versucht man auf diese Weise, die Reaktionsfähigkeit der Hypophyse und die hypophysären LH- und FSH-Speicher zu bestimmen.

Spona (127) führte im Anschluß an die LH-RH-Therapie LH-RH Teste durch. Die LH-Freisetzung nach LH-RH-Stimulation fand er statistisch nicht signifikant verändert, wenn Gruppen kryptorcher Patienten mit Kontrollgruppen verglichen wurden.
Auch Lee und Cacciari (15,37) fanden keine Unterschiede zwischen den basalen und stimulierten LH-Werten.
Allerdings fand Spona eine signifikante Abnahme der FSH-Antwort nach der Therapie. Die basalen Testosteronwerte erfuhren keine signifikante Veränderung nach der Therapie.

Auch Karpe (84), Happ (56) und Illig (74) konnten eine signifikante Erniedrigung der stimulierten FSH-Werte nach der Therapie sehen.

Sandow (118) sah in der reduzierten FSH-Antwort auf die LH-RH-Applikation ein Überstimulationsphänomen, was nach überhöhter LH-RH-Gabe auftrat. Eine andere von Spona (127) gegebene Erklärung für das divergente Verhalten der beiden Gonadotropine ist die Blockierung der hypophysären LH-RH-Rezeptoren, die die FSH-Ausschüttung vermitteln.

Neben den unverändert gefundenen Hormonwerten gibt es eine ganze Reihe von Untersuchungen, die e r n i e d r i g t e Gonadotropinwerte feststellten. Seit den hormonalen Befunden von Hadziselimovic, Job und Cacciari vermutete man als eine mögliche Ursache des Kryptorchismus sowohl eine Verspätung der

LH-Sekretion als auch der Testosteronsekretion der Leydigzellen in all den Fällen, in denen ein mechanisches Hindernis ausgeschlossen werden konnte. Neben einem LH-Defizit bei kryptorchen Patienten fanden Happ (56), Job (77) und Gendrel (37) sowohl erniedrigte basale als auch stimulierte LH-Werte, wohingegen in der FSH-Sekretion keine Unterschiede festgestellt werden konnten.

Auch Vanelli (131), Battin und Colle (37) demonstrierten erniedrigte basale und stimulierte LH-Werte bei prä- und postpuberalen Kryptorchen im LH-RH-Test.

Gendrel (37) untersuchte 154 kryporche Kinder im Alter von einem Monat bis 15 Jahre (64 unilateral, 90 bilateral) mittels LH-RH-Test und HCG-Stimulation. Die basalen und stimulierten Plasma-LH-Werte waren im Zeitraum von der frühen Kindheit bis zur Pubertät im Vergleich mit einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

Für das Verhalten der F S H - W E R T E wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht.

Während Cacciari (37) und die oben genannten Autoren normale basale und stimulierte FSH-Werte feststellen konnten, fanden Laron (37) und Werder (134) erhöhte Werte. Battin & Colle (37) konnten zeigen, daß kryptorche Patienten entweder verminderte, normale oder erhöhte FSH-Spiegel nach LH-RH-Stimulation zeigten.

Auch Gendrel (37) kam in seinen Untersuchungen zu ähnlich divergenten Ergebnissen.

Battin schloss aus seinen Ergebnissen auf eine g r o ß e e n d o k r i n o l o g i s c h e H e t e r o g e n i t ä t des Maldeszensus testis.

Neben den häufig erniedrigt gefundenen Gonadotropinwerten liegen einige Untersuchungen vor, die über e r h ö h t e post-therapeutische Werte im LH-RH-Test berichten.

Karpe (84) konnte trotz negativer klinischer Ergebnisse seiner LH-RH-Behandlung beim LH-RH-Test in einer signifikanten Anzahl seiner Patienten eine erhöhte LH-Antwort sehen. Weiterhin

bestand eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg der basalen Testosteronwerte und dem Abstieg der dystopen Hoden.

Auch Illig (74) konnte bei präpuberalen Knaben nach vierwöchiger Therapie erhöhte basale und stimulierte LH-Werte feststellen. Diese LH-Antwort entsprach derjenigen von Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, obwohl fast alle vor der Therapie normale Werte zeigten.

Auch Smith (126) und Wiegelmann (137) konnten nachweisen, daß eine längere LH-RH-Therapie mit vermehrter LH-Synthese und -freisetzung nur bei Patienten mit hypogonadotroper Ausgangslage anzutreffen ist. Hingegen reagierten gesunde Männer und endokrinologisch normale Männer mit sekundärerer Impotenz bei Langzeittherapie mit erniedrigten LH- und Plasma-Testosteron-Werten ohne klinische Veränderung.

12.3.6.1. KRITISCHE ANMERKUNGEN

Ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse dieser Untersuchungen mag auch in den differenten Versuchdurchführungen mit sehr unterschiedlichen Dosierungskonzepten begründet liegen. In vielen Untersuchungen fehlen zudem die Ergebnisse von Kontrollgruppen.

12.3.7. LH-RH - TEST / THERAPIEERFOLG

Einige Untersucher schlüsselten die Ergebnisse der LH-RH-Tests nach dem jeweiligen Therapieergebnis auf, um auf diese Weise nähere Informationen zu erhalten.

Illig (74) konnte keinen signifikanten Unterschied in den LH-Werten zwischen erfolgreich und und nicht erfolgreich behandelten Patienten feststellen. Lediglich ein geringer Anstieg der basalen und der stimulierten LH-Werte war bei den erfolgreich Behandelten zu beobachten.

Hadziselimovic (45) hingegen fand bei den erfolglos mit LH-RH Behandelten im LH-RH-Test nach der Behandlung erniedrigte LH-Stimulationswerte im Gegensatz zu erfolgreich behandelten Patienten, bei denen die Werte gleich blieben. Die

FSH-Stimulationswerte zeigten in beiden Gruppen keine signifikante Veränderungen, sondern lediglich eine leichte Suppression. Diese verringerte FSH-Antwort nach längerer LH-RH-Applikation wurde in vielen Untersuchungen bestätigt (126,137). Illig (74) fand die post-therapeutische Suppression sogar bei den erfolgreich behandelten Kindern deutlicher ausgeprägt. Die Ursachen dafür sind noch nicht hinreichend bekannt.

Eine Möglichkeit wäre das Vorhandensein von Antikörpern, die Illig (74) aber nicht bestätigen konnte. Eine Entleerung hypophysärer Speicher ist angesichts der erhöhten LH-Antwort nicht wahrscheinlich. Negative gonadale Rückkopplungsmechanismen oder Veränderungen der hypophysären Rezeptoren wären denkbar.

12.3.8. DIE ROLLE DES FSH

Neben diesen Befunden gibt es einige Beobachtungen, die den Erfolg der LH-RH-Therapie mit leicht entleerbaren hypophysären FSH-Speichern in Verbindung bringen.

Hadziselimovic (40a) unterteilte Knaben mit Hodenhochstand, entsprechend der Höhe ihrer LH-Antwort im LH-RH-Test, in drei Gruppen.

Bei der histologischen Untersuchung fand er eine positive Korrelation zwischen der Höhe der LH-Antwort und der Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt. Interessanterweise lag in den letzten beiden Gruppen (=hohe Spermatogonienzahl) die FSH-Antwort im Normbereich oder sogar etwas oberhalb davon. Entsprechend fand er in einer anderen Studie (47) bei 78% der Kryptorchen, bei denen die Spermatogonienzahl pro Tubulus < 0.5 lag, verringerte bis normale basale FSH-Werte.

Ähnlich wiesen Illig (74) und Spona (127) vor der Therapie signifikant erhöhte stimulierte FSH-Werte bei den erfolgreich Behandelten nach.

Illig schloß daraus, daß ein Deszensus besonders gut bei Patienten mit leicht entleerbarem FSH-Pool erfolgte, ohne daß ein signifikanter Anstieg von Testosteron damit verbunden zu sein brauchte.

Die Idee eines Zusammenhanges zwischen Testosteron-Sekretion und gesteigerten FSH-Werten kam von den Untersuchungen von August et al. (124) und von Winter et al. (124). Der Testosteronanstieg in ihren Untersuchungen fiel mit einem entsprechenden Anstieg des FSH-Spiegels zusammen. Dies war deutlicher als eine Korrelation mit dem LH-Spiegel.

Sizonenko konnte 1973 (124) schon zeigen, daß die Testosteronfreisetzung bei kryptorchen Knaben von der Höhe der FSH-Spiegel abhängt, was durch Cacciari (15) teilweise bestätigt werden konnte.

Swerdloff et al. (124) haben bei hypophysektomierten Ratten den Testosteron-regulierenden Mechanismus von FSH nachgewiesen.

In seiner Studie fand er, daß die so operierten Ratten einer LH-Stimulation gegenüber unempfindlich waren. Hingegen reagierten mit FSH vorbehandelte Ratten mit einer normalen Testosteronausschüttung auf die LH-Stimulation.

Daß FSH seine Wirkung nicht alleine entfalten kann, konnten Johnson und Ewing (124) zeigen. Die Testosteron-Sekretion von Kaninchen konnte durch FSH nur in Gegenwart von einer äquivalenten Menge von LH stimuliert werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studien könnte man schließen, daß es erst dann zu einer Steigerung der Testosteronsekretion kommt, wenn die Hoden einer erhöhten Menge von FSH ausgesetzt waren. FSH könnte dabei die Rolle eines Mediators zukommen, der die Sensitivität der Leydigzellen gegenüber LH steigert.

Ketelslegers (82) vermutet einen Anstieg gonadaler Rezeptoren, Hansson (74) eine Erhöhung von ABP, was die lokale Testosteronwirkung potenzieren könnte.

12.3.9. ABP - "ANDROGEN-BINDING-PROTEIN"

Sertolizellen produzieren Androgen-bindendes-Protein (ABP). Louis (98) konnte zeigen, daß sowohl FSH als auch Testosteron unabhängig voneinader in der Lage sind, die Bildungsrate von ABP zu erhöhen. Versuche an hypophysektomierten Ratten zeigten, daß die Verabreichung von FSH in der Lage war, den ABP-Spiegel von entwicklungsmäßig zurückgebliebenen Hoden anzuheben. Eine Behandlung mit Testosteron und LH hatte keinen vergleichbar

starken Effekt auf die ABP-Bildung.

Diese Daten belegen die Fähigkeit von FSH, die ABP-Produktion zu steigern. Bei der gemeinsamen Applikation der maximal effektiven Dosen beider Substanzen (FSH und Testosteron) kam es zu einem größeren Effekt, als mit der Maximaldosis einer Substanz allein. Der Effekt war allerdings nicht additiv.

12.3.10. INHIBIN

Das häufig beobachtete divergente Verhalten der Gonadotropine nach LH-RH-Stimulation veranlaßte Bramble (132), nach einer Erklärung dafür zu suchen. Er postuliert einen modifizierenden Einfluß eines vom germinativen Epithel des Hodens gebildeten Stoffes, "Inhibin", der auf Hypophysenebene die FSH-Sekretion kontrollieren soll.

De Jong (10,79) definiert Inhibin als eine wasserlösliche, testikuläre Substanz, die eine spezifische Hemmung der FSH-Freisetzung aus der Hypophyse bewirkt. Dieser Stoff wird wahrscheinlich in den Sertolizellen des Hodens gebildet. Allerdings ist bis heute noch keine Reindarstellung des Stoffes bzw. der Stoffgruppe gelungen.

Die Suppression von FSH durch Verabreichung von Inhibin-haltigen Präparaten konnte bei unreifen Männern die Entwicklung der Spermatogenese verzögern.

12.4. LH - RH - ERFOLG

Bartsch und Frick (7) haben 1974 erstmals gezeigt, daß LH-RH den Deszensus der Hoden bewirken kann. Dahlem konnte im gleichen Jahr noch die intranasale Resorption des LH-RH-Sprays nachweisen.

Mehrere Arbeitsgruppen (Happ, 1975, 1978; Kollmann, 1977; Pirazzoli, 1978; Illig, 1977, 1980 und Höcht, 1979) berichteten in den folgenden Jahren über den erfolgreichen Einsatz des Nasensprays.

Einige Therapieerfolge in zeitlicher Reihenfolge:

Bartsch und Frick (1974) 87%, Pirazzoli (1978) 32% (Teildes-

zensus: 27%), Happ (1978) 64%, Höcht (1979) 57%, Illig (1977) 38%, Illig (1980) 36%, Zabransky (1981) 78%.

Rothauge (116) untersuchte die LH-RH-Wirkung bei 774 Kindern mit Hodenhochstand und konnte in 25,2% der Fälle im ersten Versuch mit LH-RH einen Deszensus bewirken. Immerhin deszendierten im zweiten Versuch einer LH-RH-Kur noch einmal 16,5% der Hoden, so daß ein Erfolg in insgesamt 44,9% der Fälle erreicht werden konnte.

Zabransky (140) kam in einer Sammelstatistik von 228 (282 HH) mit LH-RH behandelten Jungen zu einem Erfolg von 52% (vollständige skrotale Hodenverlagerung). Bei 21% der kryptorchen Hoden kam es zu einer Lageverbesserung.

In einer randomisierten Studie von Hadziselimovic (45) (n=62) kam es in 55% der Fälle am Ende der Behandlung zum Deszensus.

Hagberg (52) untersuchte 96 Patienten mit 116 Hodenhochständen und fand bei 60% einen teilweisen und bei 40% einen vollkommenen Erfolg der LH-RH-Therapie. Die besten Erfolge waren bei den Hoden zu beobachten, die im Inguinalkanal und am Skrotaleingang lagen.

12.4.1. DOPPELBLINDSTUDIEN

Während es bezüglich der HCG-Therapie keine in der Literatur veröffentlichten Doppelblindstudien gibt, sind wenigstens einige solcher Veröffentlichungen über die LH-RH Therapie zu finden.

Illig (72) untersuchte in einer Doppelblindstudie 84 Jungen mit ein- oder beidseitigem Kryptorchismus.

Ein vollständiger Deszensus konnte in 38% der Fälle, ein teilweiser in 28% und kein Erfolg in 19% der Fälle festgestellt werden. 15% der Hoden wurden niemals palpiert.

Nach Placebogabe verbesserten sich 25% der Hoden, in 75% der Fälle kam es zu keinem Erfolg. Die Erfolgsrate korreliert statistisch nicht mit dem Alter. Allerdings erwies sich die primäre Lage der Hoden für den Erfolg der Therapie als bedeutsam:

Lediglich 11% der Testes, die vor der Therapie nicht pal-

piert werden konnten, deszendierten. Hingegen konnten 48% der inguinalen Hoden nach der Therapie im Skrotum gefunden werden.

Spona (127) führte bei 88 Knaben im Alter von 1.5 - 12 Jahren mit ein- und beidseitigem Kryptorchismus eine Doppelblindstudie durch.

Nach vierwöchiger Therapie stellte er bei 23 (57,5%) Kindern einen teilweisen bzw. vollständigen Deszensus fest. Bei 17 (42,5%) Kindern erfolgte keine Veränderung. 42 Kinder zeigten keine Reaktion auf die Placebotherapie. Bei 6 (14,3%) Knaben in der Placebogruppe erfolgte ein Deszensus.

Karpe (84) konnte bei seiner Doppelblindstudie an 50 Kindern mit einseitigem Maldeszensus testis kein signifikantes Deszensusergebnis erzielen.

Lediglich die basalen Testosteronwerte und das Hodenvolumen nahmen zu.

Dieses negative Ergebnis kann nur schwer erklärt werden, da die Bedingungen, unter denen diese Doppelblindstudie durchgeführt wurde, außer daß nur der einseitige Kryptorchismus behandelt wurde, sich nicht von denen anderer ähnlicher Studien unterschieden (52,72,127).

Lediglich Knorr und Karpe (84) konnten gar keinen positiven Therapieerfolg verzeichnen.

12.4.2. LH-RH + HCG

In den letzten Jahren unternahm Hadziselimovic den Versuch, bei erfolgloser LH-RH-Therapie mit HCG weiterzubehandeln, wobei er eine Erfolgsrate von 79,5% bei einseitigem und 81% bei beidseitigem Kryptorchismus erzielte (44,48). Bei alleiniger LH-RH-Therapie lagen die Erfolgsraten nur bei 59,5% bzw. bei 64,7%.

Sechs Monate nach Behandlungsende waren bei einer Nachuntersuchung immer noch 73% der Hoden deszendiert.

Die Anzahl der Spermatogonien blieb dabei im Vergleich mit den nicht-erfolgreich behandelten LH-RH-Patienten oder den Operierten gleich. Jedoch ließ sich elektronenmikroskopisch nachweisen, daß die Leydigzellen stimuliert worden waren.

Am Ende der Therapie durchgeführte LH-Messungen, 30 Min. nach LH-RH i.v., zeigten bei den nicht erfolgreich Behandelten deutlich niedrigere Werte. Ob diese verringerte LH-Antwort eine "receptor-down" Regulation nach längerer LH-RH-Therapie ist oder eine Erschöpfung der LH-Reserve der Hypophyse, die dann zu einer nicht adäquaten Hormonantwort führt, bleibt noch zu klären.

Eine Erklärung dafür, daß die kombinierte LH-RH/HCG-Behandlung bessere Behandlungsergebnisse zeigt, könnte darin liegen, daß LH-RH sowohl LH als auch FSH stimuliert. FSH wiederum ist in der Lage, die Produktion von Leydigzellen aus Fibroblasten zu stimulieren und damit indirekt die LH-Rezeptorendichte zu erhöhen (Hadziselimovic, 47).

Da es außerdem durch FSH zu einer Stimulation des "androgen-binding-protein" (ABP) kommt, erhöht sich die lokale Testosteronkonzentration deutlicher als bei alleiniger LH-RH-Therapie. Diese höhere Konzentration scheint entscheidend für die Differenzierung des Nebenhodens und damit auch des weiteren Deszensus zu sein (47).

12.4.3. HISTOLOGISCHE BEFUNDE NACH LH-RH

Hadziselimovic (41,45) untersuchte histologisch 15 Hoden von Knaben, die auf eine vierwöchige LH-RH-Therapie nicht angesprochen hatten.

Dabei wurde nicht nur eine Zunahme der Größe und Differenzierung der Leydigzellen gefunden, sondern auch die Vorstufen zur Bildung jugendlicher Leydigzellen nahmen deutlich zu. Auch die intrazellulären Strukturen, wie Golgi-Apparat und Mitochondrien, vermehrten sich. Diese Veränderungen werden als Ergebnis der erhöhten Gonadotropinstimulation interpretiert, und können in der gleichen Art auch nach HCG-Stimulation beobachtet werden.

12.5. OPERATIVE THERAPIE

Schon im Jahre 1665 wird der Maldeszensus testis bei Schenck

(13) erwähnt, allerdings ohne Therapiekonzept, so wie das auch in den folgenden Jahrzehnten durch Pott (1778), Bernstein (1786) und Bell (1796) geschah.

Erst 1820 findet sich bei Rosenmerkel (13) in einer in München erschienenen Veröffentlichung eine ausführliche Operationsschilderung. 1881 veröffentlichte Schüller die ersten Erfolgsergebnisse.

Erst am Ende des 19. Jahrhunderts kommt es zu einer Häufung von Literaturberichten. Seitdem ist die Literatur zu diesem Thema unübersehbar geworden.

In den letzten 10 - 15 Jahren sind die Forderungen nach einer primären hormonalen Behandlung des Hodenhochstandes immer lauter geworden.

Diese an sich zu begrüßende Entwicklung bedarf jedoch einiger kritischer Anmerkungen.

Es gibt eine Zahl von Fällen, die primär der chirurgischen Therapie zugeleitet werden sollten. Dies sind die folgenden (12):

1) alle ektopen Hoden
2) alle Hoden mit begleitender Hernie
3) Fixierung des Hodens durch Herniotomienarben
4) Jungen in der Pubertät mit sexueller Unreife und Hodenhochstand

Die Ansicht, daß jeder einseitige Hodenhochstand der chirurgischen Korrektur bedarf - unter der Annahme eines mechanischen Hindernisses - läßt sich nicht mehr aufrechterhalten, seitdem gezeigt werden konnte, daß die Ergebnisse der Hormontherapie bei einseitigem Kryptorchismus nicht wesentlich hinter denen bei beidseitigem zurückstehen.

Ziel jeder operativen Therapie ist die spannungsfreie Verlagerung der Hoden ins Skrotum unter schonender retroperitonealer Mobilisierung der Gefäße bis zu ihrem Ursprung.

Auf diese Weise wird versucht, nicht nur ein gutes anatomisches, sondern auch ein gutes funktionelles Ergebnis zu erzielen, was die Voraussetzung für eine spätere volle Fertilität darstellt.

Daneben kann die maligne Entartung einer Gonade vielleicht nicht ganz verhindert, aber doch ein weiteres therapeutisches Vorgehen im Ernstfall erleichtert werden.

12.5.1. POST-OPERATIVE MORPHOLOGISCHE NACHUNTERSUCHUNGEN

Gross (40) untersuchte 1,222 Patienten, die wegen eines Kryptorchismus operiert worden waren.

Anorchie bzw. abdominale Hoden mußte er in 3% der Fälle feststellen. Nach Größe, Konsistenz, Kontur und Lage beurteilt, konnte Gross bei seinen Nachuntersuchungen einen Erfolg in ca. 90% feststellen.

Cywes (24) untersuchte 492 Patienten nach der Operation (Alter 7-8) wegen ein- (66%) oder beidseitigem (26%) Maldeszensus testis.

Von 47% Gleithoden, 16% intrakanalikulären, 6% abdominalen und 26% ektopen Hoden und 5% nicht auffindbaren Hoden zeigte sich bei der Nachuntersuchung in 60% der Fälle ein gutes, in 18% ein mittelmäßiges und in 22% ein schlechtes anatomisches und kosmetisches Ergebnis.

Je höher die Hoden vor der Therapie lokalisiert waren, um so schlechter war das Ergebnis der Behandlung bei der Nachuntersuchung.

Zusammenstellung von Nachuntersuchungsergebnissen:

	GUT:	BEFRIEDIGEND:	SCHLECHT:
GROSS (117)	90%		
DAUM (26) & HECKER (63) (n=295)	89%	7%	3%
KURTZAHN (117) (n=?)	79%		
OBERNIEDERMAYER (5) (n= ca. 700)	79%		
GOERIGK (63) (n=215)	77.7%		13.8%
BERNSTEIN (5) (n=47)	66%		
GREWE & FRANKE (117) (n=?)	65%		

BRUNZEMA (96) (n=?)	59%		
NEUGEBAUER (5) (n=?)	57%		
SAMINI (117) (n=68)	53%	23.5%	23.5%
KREIBICH (94) (n=152)	52.6%	23.7%	23.7%
HILD (96) (n=?)	51.6%	18%	32%
MAIER (99) (n=214)	50%		
SPORK (128) (n=37)	50%		
LINDE (96) (n=49)	36.7%	32.6%	30.6%
STÄHLI (117) (n=?)	26.5%	36%	
KRÄTSCH (96) (n=?)	20%	17%	63%

Bei Untersuchungen, ob zwischen den Erfolgen bei ein- oder doppelseitigem Hodenhochstand Unterschiede bestehen, fand Hild keine Unterschiede, Stähli hatte bei den doppelseitigen schlechtere Ergebnisse, wohingegen Domrich (96) dort auffallend bessere hatte.

Ein gutes postoperatives anatomisches Ergebnis (66) ist noch keine Garantie für eine gute Funktion des Hodens. Gute Fertilitätsergebnisse hängen ganz entscheidend von einer rechtzeitig durchgeführten Operation ab. Die Fertilität von Patienten, die im 1. und 2. Lebensjahr operiert worden sind, liegt bei ungefähr 87.5%. Bereits bei einem Operationsalter von 3-4 Jahren sinkt die Fertilität auf 47,1% ab. Dieses Ergebnis verschlechtert sich zunehmend mit dem Alter, und liegt bei 10% bei Operationen nach dem 13. Lebensjahr. Diese Befunde weisen ganz eindeutig auf die Notwendigkeit einer rechtzeitig durchgeführten Operation hin.

12.5.2. POST-OPERATIVE HISTOLOGIE

Charny (21) gab in seinen Untersuchungen den Wert der Orchidopexie zu bedenken, da er feststellte, daß es einige Monate nach einer zuvor erfolgreich ausgeführten Orchidopexie in den meisten Fällen zu einer endgültigen Zerstörung des Keimepithels gekommen wäre.

Hösli (69) biopsierte 15 Testes bei 15 Knaben nach einer vorangegangenen erfolgreichen HCG-Therapie, um den Erfolg auch histologisch bestätigen zu können, wobei er eine ähnlich geringe Spermatogonienzahl feststellen mußte, wie bei nicht therapierten Kindern.

Neben diesen sehr pessimistischen Ergebnissen gibt es auch optimistischere Beurteilungen.

Kleinteich (86) fand bei der Nachuntersuchung von 79 einseitig und 78 beidseitig behandelten dystopen Hoden eine morphologische Nachreifung des germinativen Epithels.

Zum Vergleich wurden 78 Hodenbiopsien der kontralateralen orthotopen Hoden herangezogen. Die operativ verlagerten Hoden besaßen einen größeren Anteil extratubulären Bindegewebes, einen höheren mittleren Spermatogoniengehalt pro Querschnitt und ein deutlich beschleunigtes Wachstum der Tubuli seminiferi gegenüber den dystopen Hoden.

Canlorbe (19) stellte 1 - 4 Jahre nach der Orchidopexie histologische Nachuntersuchungen der operierten Hoden an und fand (n=25), daß sich nur bereits vor der Operation vorhandenes Keimgewebe weiterentwickelte. Damit konstatiert Canlorbe nur eine quantitative, aber keine qualitative Reifung des Keimepithels. In 30% der Fälle bleibt aber auch diese Reifung aus.

Zum gleichen Ergebnis kommt Koch (91) bei einer Nachuntersuchung mehrere Jahre nach erfolgter Orchidopexie von 108 Patienten (199 Biopsien).

Dabei konnte er zeigen, daß sich die Entwicklung auch im ehemals dystopen Hoden weiter fortsetzte, wenn auch auf einer insgesamt niedrigeren Stufe, vorausgesetzt, es wurde bis zum 13. Lebensjahr operiert.

Auf den kontralateralen Partner scheint nach Koch kein schädigender Einfluß durch den dystopen Hoden einzuwirken.

Kiesewetter (24) zeigte, daß sich das histologische Bild des Hodens nach der Orchidopexie verbessern kann.

Er fand in 52% der Fälle (n=29) einen mittleren bis guten Erfolg, in 34% einen befriedigenden Erfolg und in 14% keine Veränderung.

Bei den histologischen Untersuchungen konnte Cywes (24) Beweise einer Spermatogonienaktivität in fast allen Fällen

(n=492) eines guten bis mittelmäßigen anatomischen Ergebnisses finden. Leider mußte er auch feststellen, daß ein gutes histologisches Ergebnis nicht immer mit einer entsprechend guten Fertilitätsrate übereinstimmt. Die histologischen Resultate waren in 41% der Fälle gut, in 20% mittelmäßig, in 17% schlecht (morphologisch 60%; 18%; 22%) und in 22% lag eine Atrophie vor.

12.6. FERTILITÄTSUNTERSUCHUNGEN

Die Frage der Fertilität bei Kryptorchismus hängt von zwei Faktoren ab:

1) Ausmaß der dysgenetischen Schädigung des Keimepithels
2) Erworbene Schädigung des Hodens durch Fehllage

Da bei einseitigem Kryptorchismus auch häufig Schädigungen des orthotopen Hodens gefunden wurden (wobei die Ätiologie der primären oder sekundären Schädigung noch offen ist), ist die Fertilitätsrate auch hier nicht sehr hoch (Bierich, 47).

12.6.1. ERGEBNISSE DER HCG-THERAPIE

Charny & Wolgin und Hellinga (11) konnten bei spermatologischen Nachuntersuchungen bei Patienten, die vor dem 10. Lebensjahr mit HCG behandelt wurden, normale Befunde erheben.

Hingegen berichten Zanartu und Hamblen (11) bei einer HCG-Therapie in diesem Alter über schlechte Fertilitätsergebnisse. In einer prospektiven Studie untersuchte Richter (114) 121 Patienten nach alleiniger, erfolgreicher HCG-Therapie oder nach HCG-Therapie und anschließender Operation.

In der ersten Gruppe stellte er eine volle Fertilität in 46%, Bierich (47) in 42% der Fälle fest, wobei die einseitigen Kryptorchen etwas besser abschnitten (53%). Die Fertilität bei der zweiten Gruppe betrug 25%.

Beim e i n s e i t i g e n Kryptorchismus besteht laut den Untersuchungen von Döpfner, Hansen, Mack, Mancini, Raboch und Scott nur in 34,7% der Fälle eine Fertilität.

Literaturübersicht von Döpfner (19):

	FERTIL	EINGESCHRÄNKT FERTIL	STERIL
HANSEN (n=71)	63%	31%	47%
ZABOCH & ZAHOR (n=66)	32%	21%	47%
DÖPFNER (n=68)	31%	43%	26%
SCOTT (n=34)	29%	27%	44%
MICHELSEN (n=28)	18%	61%	21%
SUMME (n=267)	34,7%	36,7%	28,6%

Andere Autoren fanden folgende Zahlen:

SEGUY (19) (n=167)	27%		
BAYLE (19) (n=44)	23%	14%	63%

Diese Angaben decken sich in etwa mit den Beobachtungen von Hecker, der das Eintreten der deszendierten Hoden von über 11-jährigen mit einseitigem Kryptorchismus in die ihnen entsprechende Reifegruppe in nur 36% beobachten konnte.
Übereinstimmend fand Hecker (62) in einer anderen Studie bei unilateralem Hodenhochstand nur in 32,6% der Fälle in der normal deszendierten Keimdrüse eine ausreichende Zahl von Spermatogonien.

Ganz ähnlich konstatierte Richter (114) nur bei 39% der Patienten, die zwischen dem 6. und 13. Lebensjahr wegen eines Hodenhochstandes mit HCG behandelt wurden, im Alter zwischen 17 und 20 Jahren ein normales Spermatogramm.

Nach unilateralem Maldeszensus beträgt der Anteil der wahrscheinlich Infertilen 18%, beim bilateralen Hodenhochstand 43%.

Bei b e i d s e i t i g e m Kryptorchismus sehen die Zahlen noch schlechter aus:

	FERTIL	EINGESCHRÄNKT FERTIL	STERIL
BAYLE (19) (n=110)	0%	20%	80%
SEGUY (19) (n=47)	0%	2%	98%
CARVER (19) (n=110)	7.5%	7.5%	85%

12.6.2. ERGEBNISSE DER OPERATIVEN THERAPIE

Auch die Ergebnisse der Fertilitätsuntersuchungen nach operativer Therapie sind wenig ermutigend (Charny, Maier, Nowakowski).

Eine Literaturzusammenstellung von Scott zeigt bei Nachuntersuchungen von ca. 150 Patienten, die vor der Pubertät operiert worden waren, nur in 44% eine Fertilität.

Bergstrand & Quist und Hortling (71) kommen zu einem Ergebnis von 35-55% Fertilität.

Erklärend muß man hierzu allerdings anmerken, daß der Chirurg eine negative Selektion des Krankengutes bekommt, da viele hormonell erfolglos behandelten Fälle und damit viele Patienten mit dysgenetischen Hoden sich hier finden werden.

Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen kann zusammenfassend gesagt werden, daß der Erfolg nach der HCG-Behandlung ganz sicher nicht schlechter als der nach operativer Therapie zu werten ist.

Es ist heute möglich, durch operative und konservative Therapie die ins Stoppen gekommene Hodenentwicklung wieder zu stimulieren und damit eine Reifung des germinativen Epithels zu erreichen, was die Voraussetzung einer späteren Fertilität darstellt.

Die Untersuchungen von Potempa und Knorr zeigen, daß sich durch HCG-Therapie Fertilität erlangen läßt. Bei unilateralem Maldeszensus erreicht er dies in 63% und bei bilateralem in 45% der Fälle. Allerdings waren bei 30% der Patienten Befunde wie bei Infertilität zu erheben.

Bergstrand & Quist, als auch Frick & Marberger (61) unterstreichen die Notwendigkeit frühzeitiger Orchidopexien, um gute funktionelle Spätergebnisse zu erzielen. Auch diese Feststellung unterstützt die Forderung nach früher Hormonbehandlung.

Klinik [ ] (1) Patient [ ] (2) Stempel der Klinik:

LHRH-Therapie des Kryptorchismus

(200 mcg/Sprühstoß)

N a m e : _____

Geburtsdatum : [ ] (4–9) Alter: [ ] (10) Jahre

Kinderkrankheiten: _____

_____

Operationen: _____

_____

Wann wurde M. zum ersten Mal bemerkt ? [ ] (42–47)

Wurde behandelt ? [ ] (48) nein [ ] (49) ja wann ? [ ] (20–25)

Von wem ? _____

Größe: [ ] (26–28) cm Gewicht: [ ] (29–31) kg

Therapie mit LHRH-Nasalspray begonnen am: [ ] (32–37)

tägliche Dosis [ ] (38) mg

LHRH-Therapie beendet am [ ] (40–45)

Verhalten des Kindes: [ ] (46) unverändert [ ] (47) verändert

in welcher Art ? _____

_____

_____

_____

Nebenwirkungen: _____ [ ] (48)

_____

Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale: [ ] (51) nein [ ] (52) ja

welche ? _____

_____

_____

_____

Klinik [1] Patient [2 3]

Spezielle Befunde

Diagnose:	1. Untersuchender rechts	2. Untersuchender rechts		1. Untersuchender links	2. Untersuchender links
Vor Therapie:					
Lage des Hodens:	[4]	[5]	nicht tastbar	[6]	[3]
	[8]	[9]	inguinal	[10]	[11]
	[12]	[13]	Skrotaleingang	[14]	[15]
	[16]	[17]	im Skrotum	[18]	[19]
Beweglichkeit des Hodens:	[20]	[21]	nicht beweglich	[22]	[23]
	[24]	[25]	kaum beweglich	[26]	[27]
	[28]	[29]	bis Skrotaleingang zu ziehen	[30]	[31]
	[32]	[33]	bis Skrotum zu ziehen	[34]	[35]
Nach 2 Wochen Therapie					
Lage des Hodens:	[36]	[37]	nicht tastbar	[38]	[39]
	[40]	[41]	inguinal	[42]	[43]
	[44]	[45]	Skrotaleingang	[46]	[47]
	[48]	[49]	im Skrotum	[50]	[51]
Beweglichkeit des Hodens:	[4]	[5]	nicht beweglich	[6]	[7]
	[8]	[9]	kaum beweglich	[10]	[11]
	[12]	[13]	bis Skrotaleingang zu ziehen	[14]	[15]
	[16]	[17]	bis Skrotum zu ziehen	[18]	[19]
Nach 4 Wochen Therapie					
Lage des Hodens:	[20]	[21]	nicht tastbar	[22]	[23]
	[24]	[25]	inguinal	[26]	[27]
	[28]	[29]	Skrotaleingang	[30]	[31]
	[32]	[33]	im Skrotum	[34]	[35]
Beweglichkeit des Hodens:	[36]	[37]	nicht beweglich	[38]	[39]
	[40]	[41]	kaum beweglich	[42]	[43]
	[44]	[45]	bis Skrotaleingang zu ziehen	[46]	[47]
	[48]	[49]	bis Skrotum zu ziehen	[50]	[51]

(1. Untersuchender) Unterschrift

13. PATIENTEN UND METHODE

Es wurden 186 kryptorche Kinder mit 228 Hodenhochständen im Zeitraum von August 1978 bis Mai 1982 in der Abteilung für Kinderchirurgie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin mit LH-RH-Nasalspray behandelt.

Von den behandelten Kindern hatten 144 einen einseitigen und 42 einen beidseitigen Hodenhochstand. Beim einseitigen Hodenhochstand fanden sich 91 Hoden auf der rechten und 53 auf der linken Seite.

Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 48,9% rechtsseitigen, 28,5% linksseitigen und 22,6% beidseitigen Hodenverhaltungen.

In die Studie wurden nur präpubertäre Kinder aufgenommen. Das Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns reichte von 1 bis 12 1/2 Jahre.

Die Verteilung der Kinder auf die Altersklassen ergibt sich wie folgt:

1 - 2 Jahre:	79 Kinder	(106 HH)
3 - 5 Jahre:	48 Kinder	(55 HH)
6 - 8 Jahre:	23 Kinder	(25 HH)
9 -11 Jahre:	33 Kinder	(39 HH)
12 Jahre:	3 Kinder	(3 HH)
SUMME:	186 Kinder	(228 HH)

Ausgehend von obiger Altersverteilung kann man erfreulicherweise feststellen, daß sich der Trend zur Frühbehandlung immer mehr durchsetzt, und in unserem Kollektiv immerhin 42% der Patienten rechtzeitig, (bis zum 3. Lebensjahr) therapiert wurden. Damit ist zwar noch kein idealer Zustand erreicht, aber eine deutliche Tendenz zu frühem Therapiebeginn wird sichtbar.

13.1. BEGLEITENDE MIßBILDUNGEN

Von unseren 186 Patienten hatten 173 keine Mißbildungen zu verzeichnen. Fünf Kinder zeigten zusätzlich eine Hypospadie, zwei eine spastische Paralyse, und es fand sich jeweils ein Kind

mit zerebraler Paralyse, Gastroschisis, neurogener Muskelatrophie, Trisomie 21, Gallengangsatresie und Hämophilie.

Weiterhin wurde streng darauf geachtet, daß nur Kinder mit entweder nicht palpablen, inguinalen oder Gleithoden in diese Untersuchung aufgenommen wurden. Besondere Beachtung galt der Differentialdiagnose der Pendelhoden.

Kinder, deren Hoden bereits früher im Skrotum gesehen wurden, oder Kinder, deren Hoden während der Untersuchung ins Skrotum manipuliert werden konnten, ohne sofort wieder nach oben zu gleiten, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

Weiterhin wurden alle Kinder, die bereits vorher mit HCG behandelt oder schon operiert worden waren, ausgeschlossen.

Zur Bestimmung der Lage des Hodens wurde eine Einteilung, wie sie im standardisierten Erhebungsbogen angegeben ist, benutzt. Demnach wurde die Lage jeweils als

nicht tastbar
inguinal
Skrotaleingang
im Skrotum

bestimmt.

Auch die Beweglichkeit der Hoden wurde gesondert dokumentiert. Alle Untersuchungsergebnisse wurden unabhängig von zwei Untersuchern, entsprechend der obigen Einteilung vor und nach der Behandlung, festgelegt.

13.2. DOSIERUNG DES LH-RH NASENSPRAYS

Verwendet wurde das synthetische LH-RH Nasenspray der Firma Hoechst (HOE 471, 1mg/ml). Im Verlauf der Studie kamen drei Dosierungsschemata zur Anwendung, wobei jeweils eine tägliche Gesamtdosis von 1.2 mg verabreicht wurde. Es sollte dabei der Frage nachgegangen werden, ob die unterschiedlichen Applikationsweisen einen Einfluß auf den Erfolg der Therapie zeigten.

1. Applikationsschema (n = 84):
   August 1978 - Februar 1980: 6 x 2 Sprühstöße à 100 µg

2. Applikationsschema (n = 41):
   März 1980 - November 1980: 6 x 1 Sprühstoß à 200 µg
3. Applikationsschema (n = 103):
   Dezember 1980 - Mai 1982: 3 x 2 Sprühstöße à 200 µg

Die Behandlung erfolgte über 4 Wochen (Gesamtdosis ca. 35 mg), wobei 6 x täglich in jedes Nasenloch ein Sprühstoß verabreicht wurde, jeweils vor und nach dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen, wobei ein minimales Intervall von 30-60 Minuten eingehalten wurde. Auf diese Weise sollte die pulsatile Sekretion des LH-RH immitiert werden.

Römmler (72) konnte zeigen, daß eine wiederholte LH-RH-Stimulation in kurzem Zeitabstand den Gonadotropineffekt zu steigern vermochte. Diesen "priming effect" kann man sich durch die Applikation sowohl vor als auch nach dem Essen zunutze machen. In der zweiten Untersuchungsgruppe erhöhte sich die Dosis/ Sprühstoß auf 200 µg, wodurch die Applikation jeweils nur noch in ein Nasenloch zu erfolgen brauchte.

In der dritten Gruppe unterblieb die postprandiale Applikation, wobei die Menge des applizierten Hormons durch einen zweiten Sprühstoß in das andere Nasenloch gleichblieb.

Bei 22 Kindern mit 25 Hodenhochständen wurde anschließend an eine vierwöchige erfolglose LH-RH-Therapie eine 2. Kur von 4 Wochen angeschlossen. Hierbei sollte untersucht werden, ob durch einen verlängerten Behandlungszeitraum ein besseres Ergebnis erzielt werden könne.

13.3. BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE

Als g u t e s Ergebnis wurde bezeichnet, wenn nach einer vierwöchigen intranasalen LH-RH Behandlung der vorher nichtdeszendierte Hoden im Skrotum gefunden oder dorthin verlagert werden konnte und mindestens für den Zeitraum der Untersuchung dort blieb.

Als b e f r i e d i g e n d e s Ergebnis wurde ein Teildeszensus bezeichnet, wobei der Hoden im oberen Skrotalfach gefunden oder dorthin verlagert werden konnte und dort mindestens

für den Zeitraum der Untersuchung blieb. Als Teildeszensus wurde auch gewertet, wenn der Hoden eine Lageverbesserung um eine Stufe in der oben angegebenen Einteilung erkennen ließ (z.B. abdominal ------→ inguinal).

Als s c h l e c h t e s Ergebnis wurde bezeichnet, wenn der Hoden nach dem Behandlungszeitraum keine Veränderung seiner Lage und seiner Beweglichkeit erkennen ließ, oder wenn eine Bewegung um weniger als eine Stufe erfolgte.
Hoden mit einem "schlechten Ergebnis" wurden immer einer operativen Therapie zugeführt.

13.4. NACHUNTERSUCHUNGEN

Um über die Zweckmäßigkeit einer Therapie entscheiden zu können, sind Langzeitbeobachtungen erforderlich, die zeigen können, ob ein Therapieerfolg auch über Jahre hinweg bestehen bleibt.

Deswegen sind drei Nachuntersuchungen im Abstand von 1, 3 bzw. 5 Jahren vorgenommen worden.

Bei der ersten Nachuntersuchung (NU) lag der Anteil der untersuchten Kinder bei 88.0%, bei der 2. NU bei 82,8% und bei der 3. NU bei 28,3%. Der geringe Prozentsatz der Kinder bei der 3. NU ist durch den Zeitpunkt dieser Nachuntersuchung bedingt. Bei vielen Kindern liegt die Operation noch keine 5 Jahre zurück.

Die Nachuntersuchungen erfolgten nach Abschluß der Therapie wie folgt:

1. Nachuntersuchung: <1 Jahr - 1 Jahr post Therapie
2. Nachuntersuchung: 2 Jahre - 3 Jahre post Therapie
3. Nachuntersuchung: nach 5 Jahren post Therapie

Auf Biopsien und Spermiogramme wurde verzichtet!

13.5. HOCHRECHNUNGEN

Um aussagen zu können, wieviel Prozent aller behandelten Ho-

den letztlich operiert werden mußten, ist es notwendig, die absolute Zahl aller operationspflichtigen Hoden bei den NU-en zu ermitteln. Da nicht alle therapierten Kinder nachuntersucht werden konnten, wird diese Zahl durch die ermittelten Prozentzahlen der einzelnen NU-en errechnet.

Durch diese Hochrechnungen ergeben sich dann die vergleichbaren Prozentzahlen für die einzelnen Therapieformen.

14. ERGEBNISSE

Das Gesamtkollektiv umfasste 186 Kinder mit 228 Hodenhochständen. Bei 60 Kindern (26,3%) konnte ein gutes Ergebnis erzielt werden. Bei 83 Kindern (36,4%) war das Ergebnis befriedigend. 75 mal (32,9% der Kinder) lag ein schlechtes Ergebnis vor, so daß die Operation erforderlich wurde. 10 Kinder (4,4%) brachen die Therapie aus verschiedenen Gründen vorzeitig ab.

60 Hoden (26,3%)	GUTES Ergebnis
83 Hoden (36,4%)	BEFRIEDIGENDES Ergebnis
75 Hoden (32,9%)	SCHLECHTES Ergebnis
10 Kinder (4,4%)	ABBRECHER

Der Deszensus erfolgte vorwiegend in den ersten beiden Wochen der Behandlung. In der 3. und 4. Woche waren dagegen nur noch geringe Abwärtsbewegungen zu verzeichnen.

Bei 143 Kindern (62,7%) ließ sich demnach ein Ansprechen auf die Therapie feststellen.

14.1. AUSGANGSSITUATION

Folgende Ausgangssituationen wurden bei den in unserer Studie untersuchten Kindern festgestellt:

19 (20) = 8,8% ABDOMINALE HODEN
16 (17) = 7,5% KANALIKULÄRE HODEN

20 (22) = 9,6% INGUINALE HODEN
75 (113) = 49,6% GLEITHODEN
56 = 24,6% EKTOPIEN

Die Ergebnisse aufgeschlüsselt nach der jeweiligen Ausgangssituation:

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
Abdominale H. n = 19 (20)	3 (15 %)	4 (20 %)	12 (60 %)	1 (5%)
Kanalikul. H. n = 16 (17)	1 (5.9 %)	2 (11.7%)	14 (82.4%)	/
Inguinale H. n = 20 (22)	3 (13.6%)	9 (40.9 %)	10 (45.5%)	/
Gleithoden u. Ektopien n = 131 (169)	53 (31.4%)	62 (36.7 %)	45 (26.7%)	9 (5.3%)

Betrachtet man die Ergebnisse, so zeigt sich erwartungsgemäß das beste Ergebnis bei den Gleithoden. Das Therapieergebnis ist umso besser, je weiter sich der Hoden auf seiner Deszensusstrecke kaudal befindet. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Untersuchern gemacht (47,72).

Eine Ausnahme bilden hierbei die abdominalen Hoden, deren Therapieergebnis etwas besser ist, als das der nachfolgenden Gruppe.

Hadziselimovic (47) fand bei 23% der abdominalen Hoden und bei 50% der inguinalen Hoden ein gutes Ergebnis.

Diese Zahlenangaben liegen, wie auch das Gesamtergebnis, über unseren Befunden. Allerdings stimmen die Verhältnisse der Zahlen zueinander überein.

Bei der Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Art der drei verschiedenen Applikationsschemata ergibt sich folgendes Bild:

Ergebnis der Therapie nach 4-wöchiger LH-RH Applikation

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
1. Appl.Schema n = 73 (84)	23 (27,4%)	23 (27,4%)	33 (39,3%)	5 (5,9%)
2. Appl.Schema n = 30 (41)	11 (26,8%)	22 (52,9%)	7 (17,1%)	1 (2,4%)
3. Appl.Schema n = 83 (103)	26 (25,2%)	38 (36,8%)	35 (34,0%)	4 (3,8%)
ALLE n = 186 (228)	60 (26,3%)	83 (36,4%)	75 (32,9%)	10(4,4%)

Bei einem Vergleich der guten Ergebnisse der LH-RH Therapie fand sich bezüglich der Applikationsschemata kein Unterschied.

Die Zahl der operationspflichtigen Hoden war beim 2. Applikationsschema aber signifikant kleiner.

14.2. ALTER UND THERAPIEERFOLG

Einer weiteren Frage, inwieweit der Erfolg der Therapie vom Alter der behandelten Patienten abhängt, sind wir durch Aufstellung folgender Übersicht nachgegangen:

Ergebnisse der LH-RH Therapie in den verschiedenen Altersgruppen:

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
1 - 2 Jahre n = 79 (106)	19,8%	39,6%	34,9%	5,7%
3 - 5 Jahre n = 48 (55)	30,9%	29,1%	34,5%	5,5%
6 - 8 Jahre n = 23 (25)	36,0%	28,0%	32,0%	4,0%
9 - 11 Jahre n = 33 (39)	33,3%	30,8%	35,9%	%
12 Jahre n = 3	%	%	3 Op	%

Der Prozentsatz der Operierten in den einzelnen Altersgruppen ist gleich. Auch beim Vergleich der guten Therapieergebnisse kommt dies zum Ausdruck, mit Ausnahme der 1 - 2 jährigen, bei denen der Erfolg geringer ist.

14.3. ERGEBNISSE DER NACHUNTERSUCHUNGEN

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der einzelnen Nachuntersuchungen zusammengefaßt. Dabei wurden jeweils nur die nicht-operierten Kinder weiteruntersucht. Die Nachuntersuchungsergebnisse der Operierten werden nicht aufgeführt, da

hier das Ergebnis der Therapie bereits festliegt. Die Prozentzahlen der Operierten bei den einzelnen Untersuchungen beziehen sich demnach nicht auf den Gesamtanteil der Operierten, sondern jeweils nur auf den Anteil, der zu dem entsprechenden Zeitpunkt neu hinzukommt.

Ergebnisse und Nachuntersuchungsergebnisse der LH-RH Therapie im Laufe der Jahre

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
nach 4 W O. n = 186(228)	60 (26,3%)	83 (36,4%)	75 (32,9%)	10 (4,4%)
1 - 1 Jahr n = 105(121)	38 (30,2%)	55 (43,6%)	33 (26,2%)	%
2 - 3 Jahre n = 65 (77)	31 (40,3%)	22 (28,6%)	23 (29,2%)	%
5 Jahre n = 14 (15)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	%

Nimmt man die Anzahl der Kinder, die im Anschluß an die Nachuntersuchungen operiert werden mußten (59 Kinder), so sind das bezogen auf die nachuntersuchten Kinder 46,8%.

Bei Bezug dieser Anzahl auf das Gesamtkollektiv (mittels Hochrechnung) ergibt sich eine Operationsfrequenz von 30,7%.

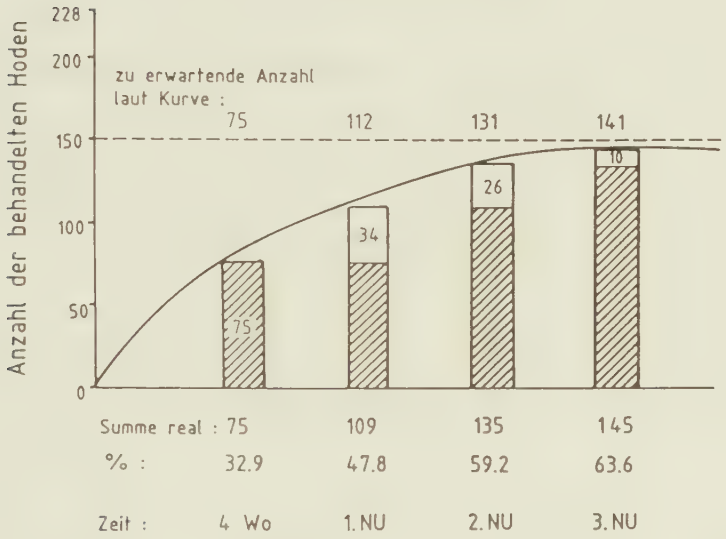
Damit läßt sich sagen, daß infolge der Ermittlungen der Nachuntersuchungen bei fast einem Drittel aller Kinder, die therapiert wurden, in den nachfolgenden Jahren ein Rückfall zu verzeichnen war.

Somit mußte fast die Hälfte (49,0%) aller Kinder, die entweder gut oder befriedigend auf die Therapie angesprochen hatten, zu einem späteren Zeitpunkt doch noch operiert werden.

Es ergibt sich demnach am Ende unserer Nachuntersuchungsserie eine Operationshäufigkeit von insgesamt 63,6%.

Um die Dynamik dieses sekundären Retentionsprozesses näher zu beschreiben, wurde die Anzahl der zu operierenden Hoden zeitlich aufgetragen:

Hochrechnung der im Laufe der Nachuntersuchungen operierten Hoden (n = 145)



Summe real :	75	109	135	145
% :	32.9	47.8	59.2	63.6
Zeit :	4 Wo	1.NU	2.NU	3.NU

Nimmt man die Gesamtzahl der im Laufe der Jahre Operierten und bestimmt den Anteil derer, die zum jeweiligen Nachuntersuchungstermin operationspflichtig wurden, so ergibt sich folgendes Bild.

Nach 4 Wochen wird ca. die Hälfte (75 HH = 51,7%) aller letztendlich Operierten operiert, nach der 1. NU sind es 75% (zuzüglich 34 HH = 23,4%), nach der 2. NU weitere 26 HH = 17,9%, nach der 3. NU weitere 10 HH = 6,9%. Bis auf die 2. NU, wo die "Operationsinzidenz" etwas höher liegt, scheint sich die Operationshäufigkeit bei jeder weiteren Nachuntersuchung etwa zu halbieren. Folgt man der sich ergebenden Sättigungskurve, so müßte es ab einem bestimmten Zeitpunkt zu einem annähernd horizontalen Verlauf der Kurve kommen. D.h., ab einem bestimmten Zeitpunkt wird die Wahrscheinlichkeit einer sekundären Reten-

tion und damit einer Operation fast = 0.

Bis zum derzeitigen Stand der Nachuntersuchungen läßt sich also mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß sich die sekundäre Retraktionsneigung in unserem Kollektiv nicht mehr wesentlich steigern wird, und der gefundene Näherungswert für die zu erwartende Operationshäufigkeit von ca. 2/3 aller Patienten ein Endergebnis darstellen dürfte.

14.3.1. AUFSCHLÜSSELUNG DER NU-ERGEBNISSE NACH VERSCHIEDENEN DOSIERUNGSSCHEMATA

Bisher wurde der Erfolg der LH-RH Therapie unter Verwendung verschiedener Dosierungsrichtlinien miteinander verglichen. Durch die Nachuntersuchung über mehrere Jahre eröffnet sich die Möglichkeit, die gefundenen Ergebnisse zu erhärten oder zu relativieren.

Die folgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse der einzelnen Nachuntersuchungen und die anschließenden Hochrechnungen, die einen objektiven Vergleich ermöglichen.

Nachuntersuchungsergebnisse bei Verwendung des 1. Applikationsschemas
(6 x 2 a 100 µg)

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
4 Wochen n = 73(84)	23 (27.4%)	23 (27,4%)	33 (39,3%)	5 (5,9%)
1. NU n = (39)	14 (35,9%)	9 (23,1%)	16 (41,0%)	%
2. NU n = (22)	14 (63,6%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	%
3. NU n = (15)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	%

Nach dieser Aufstellung wurden 24 Kinder am Ende aller Nachuntersuchungen operiert. Das entspricht 28,6% der unter diesem Schema behandelten Kinder. Nach entsprechender Korrektur durch die Hochrechnung dürften es sogar 27 Kinder sein, entsprechend einem Prozentsatz von 32,1 %.

Dieses Ergebnis stimmt mit dem aller Nachuntersuchungen überein (33,3%). Demnach kommt es unter Anwendung des 1. Applikationsschemas (6 x 2 à 100 µg) in 32,1% der über 5 Jahre nachuntersuchten Kinder zu einer sekundären Retention.

Nachuntersuchungsergebnisse bei Verwendung des 2. Applikationsschemas
(6 x 1 à 200 µg)

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
4 Wochen n = 30(41)	11 (26,8%)	20 (48%)	7 (17,1%)	1 (2,4%)
1. NU n = (30)	7 (23,3%)	14 (46,7%)	9 (30%)	%
2. NU n = (19)	8 (42,1%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	%

Nach dieser Aufstellung mußten letztendlich 15 Kinder operiert werden, was 36,6% aller unter diesem Applikationsschema behandelten Kinder entspricht. Die durch die Hochrechnung korrigierte Anzahl der zu operierenden Kinder beträgt 17, das sind 41,5% aller unter diesem Applikationsschema behandelten Kinder.

Unter Anwendung des 2. Applikationsschemas (6 x 1 à 200 µg) kommt es demnach in 41,5% der Fälle zu einer sekundären Retention. Dieser Wert liegt deutlich über dem Wert des 1. Applikationsschemas und über dem gemeinsamen durchschnittlichen Wert aller 3 Schemata (33,3%).

Nachuntersuchungsergebnisse bei Verwendung des 3. Applikationsschemas
(3 x 2 à 200 mcg)

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
4 Wochen n = 83(103)	26 (25,2%)	34 (33%)	35 (34%)	4 (3,8%)
1. NU n = (57)	17 (29,8%)	32 (56,1%)	8 (14%)	%
2. NU n = (35)	9 (25,7%)	13 (37,1%)	12 (34,3%)	%

Diese Aufstellung zeigt, daß 20 Kinder nach Anwendung des 3. Applikationsschemas operiert werden mußten, was 19,5% aller unter diesem Schema behandelten Kinder entspricht. Nach Korrektur durch die Hochrechnung erhöht sich die Anzahl der zu erwartenden operationspflichtigen Kinder auf 26 (= 25,2%) Kinder.

Demnach muß bei Verwendung des 3. Applikationsschemas (3 x 2 à 200 µg) im Laufe der Jahre mit einer sekundären Retentionsrate von 25,2% der behandelten Kinder gerechnet werden.

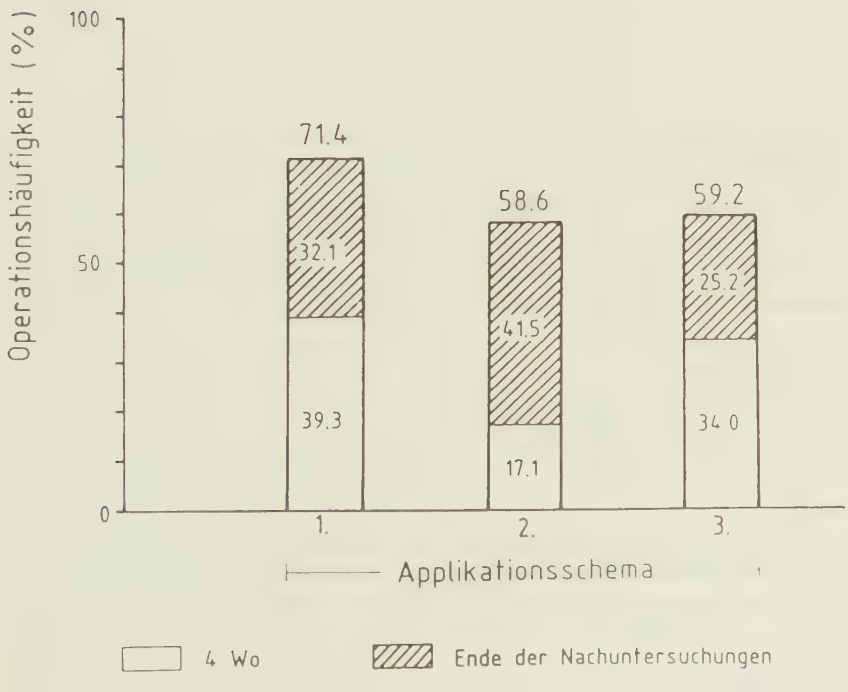
Dies ist eindeutig die geringste Retentionsrate im Vergleich mit den anderen Gruppen von Kindern. Im gleichen Maße wie das 2. Applikationsschema überdurchschnittlich viele sekundäre Retentionen erkennen läßt, liegen diese beim 3. Applikationsschema unter dem Durchschnitt.

Um die Operationspflichtigkeit und damit unter anderem die Qualität der einzelnen Dosierungsrichtlinien bestimmen zu können, müssen die Operationshäufigkeiten nach vierwöchiger Therapie und nach den Nachuntersuchungen addiert werden. Das Ergebnis wird in folgender Übersicht zusammengefaßt:

Unterschiedliche Operationshäufigkeit der drei Applikationsschemata

	4 Wochen	Ende 2./3. NU	Gesamt
1. Appl. Schema n = 73 (84)	33 (39,3%)	27 (32,1%)	60 (71,4%)
2. Appl. Schema n = 30 (41)	7 (17,1%)	17 (41,5%)	24 (58,6%)
3. Appl. Schema n = 83 (103)	35 (34%)	26 (25,2%)	61 (59,2%)
Alle n = 186 (228)	75 (32,9%)	70 (30,7%)	145 (63,6%)

Grafische Darstellung der Operationshäufigkeit der 3 Applikationsschemata



Vergleicht man die Operationshäufigkeit der drei verschiedenen Dosierungsschemata, so kommt man unter Berücksichtigung der Nachuntersuchungsergebnisse zu dem Schluß, daß sowohl das 2. als auch das 3. Applikationsschema den gleichen Erfolg aufweisen, d.h. die Operationshäufigkeit beträgt bei beiden Dosierungen ca. 59% der behandelten Kinder. Das 1. Dosierungsschemata läßt ein etwas schlechteres Ergebnis am Ende aller Nachuntersuchungen erkennen (ca. 71%).

Die schlechteren Ergebnisse bei Verwendung des 1. Applikationsschemas könnten dadurch bedingt sein, daß nur hier Untersuchungen nach fünf Jahren durchgeführt wurden, wodurch eine spät auftretende Operationspflichtigkeit im Gegensatz zu den anderen Schemata miterfaßt wurde. Dieser Unterschied gleicht sich aber aus, wenn man die hochgerechnete Operationswahrscheinlichkeit dieser letzten Untersuchung (3,6%) von dem gefundenen Gesamtergebnis (71,4%) abzieht (= 67,8%). Aber auch dieses Ergebnis liegt noch über den Ergebnissen der anderen beiden Gruppen, ohne daß der Unterschied als signifikant bezeichnet werden kann.

14.3.2. LONGITUDINALBEOBACHTUNGEN

Für eine objektive Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse der einzelnen Dosierungsrichtlinien ist es notwendig, neben der Operationshäufigkeit auch die Häufigkeit von "guten" und "befriedigenden" Ergebnissen in den einzelnen Gruppen zu ermitteln. Im Gegensatz zu den Operationsergebnissen ist dies allerdings nur durch Longitudinalbeobachtungen der einzelnen Kinder möglich. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind wie folgt:

THERAPIEERGEBNISSE ALLER NACHUNTERSUCHTEN KINDER
n = 104 (126)

DESZENSUS:	40 (31,7%)
TEILDESZENSUS:	27 (21,4%)
OPERATION:	59 (46,8%)

Wie schon im vorigen Abschnitt erwähnt, müssen die Zahlen korrigiert werden, da sie sich auf die Anzahl der Nachuntersuchten und nicht auf die Gesamtheit der behandelten Patienten bezieht. Bei dieser Hochrechnung erhöht sich die Anzahl der Operierten auf 70 (49% aller Nachzuuntersuchenden).

Zusammen mit den 75 operierten Hoden nach 4-wöchiger Therapie müßten letztendlich 145 (63,6%) aller Hoden operiert werden.

In gleicher Weise läßt sich über eine erneute Hochrechnung die Anzahl der zu erwartenden deszendierten und teildeszendierten Hoden ermitteln. Das Endergebnis sieht demnach wie folgt aus:

HOCHRECHNUNG DES ENDERGEBNISSES DER LH-RH THERAPIE
NACH 3-5 JAHREN
n = 228

DESZENSUS:	44 (19,3%)
TEILDESZENSUS:	29 (12,7%)
OPERATION:	145 (63,6%)
ABBRECHER:	10 (4,4%)

Nach diesen Untersuchungsergebnissen kann man in ca. 1/5 der Fälle von einem andauernden guten Therapieerfolg sprechen, dem nach den gemachten Verlaufsbeobachtungen auch eine hohe Wahrscheinlichkeit zukommt, sich nicht mehr zu verändern.

Addiert man die deszendierten zu den teildeszendierten Hoden, so kommt man auf 1/3 aller Hoden, die, auch über längere Zeit gesehen, einen ausreichenden Therapieerfolg erkennen lassen.

Die Einstufung als Teildeszensus bei dieser Auswertung besagt, daß der Hoden sich im oberen Skrotalfach befand oder dorthin bringen ließ und während der Untersuchung auch dort blieb. Hoden, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden als operationspflichtig eingestuft.
Somit kommt dem Ergebnis eine gewisse Aufwertung zu.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Dynamik der Retentionsbewegungen nach 5 Jahren noch nicht ganz abgeschlossen

Laufe der Zeit operationspflichtig.

Dieses Ergebnis läßt sich nun entsprechend den einzelnen verwendeten Applikationsschemata aufschlüsseln, wodurch eine differenziertere Aussage möglich wird.

Hochrechnung der Endergebnisse der LH-RH Therapie nach 5 Jahren entsprechend den 3 verschiedenen Applikationsschemata

	GUT	BEFRIEDIGEND	SCHLECHT	ABBRECHER
1. Appl.Sch. n = 84	16 (19%)	3 (3,6%)	60 (71,4%)	5 (6%)
2. Appl.Sch. n = 41	9 (22%)	7 (17,1%)	24 (58,6%)	1 (2,4%)
3. Appl.Sch. n = 103	19 (18,4%)	19 (18,4%)	61 (59,2%)	4 (4%)
ALLE n = 228	44 (19,3%)	29 (12,7%)	145 (63,6%)	10 (4,4%)

Grafische Darstellung der Hochrechnung der Endergebnisse der LH-RH Therapie nach 5 Jahren

Vergleicht man die Zahlen für die Hoden mit "gutem" Ergebnis, so gibt es keinen Unterschied zwischen den Dosierungsschemata. Das gleiche gilt für die Anzahl der teildeszendierten Hoden der 2. und 3. Gruppe.

Beim Vergleich der Zahlen für die operationspflichtigen Hoden läßt sich ein etwas schlechteres Ergebnis beim 1. Applikationsschema erkennen. Das zweite und dritte Applikationsschema unterscheiden sich diesbezüglich nicht. Entsprechend verhalten sich die Zahlen für die teildeszendierten Hoden.

Durch die Nachuntersuchungen bestätigten sich die Ergebnisse nach 4-wöchiger Therapie:

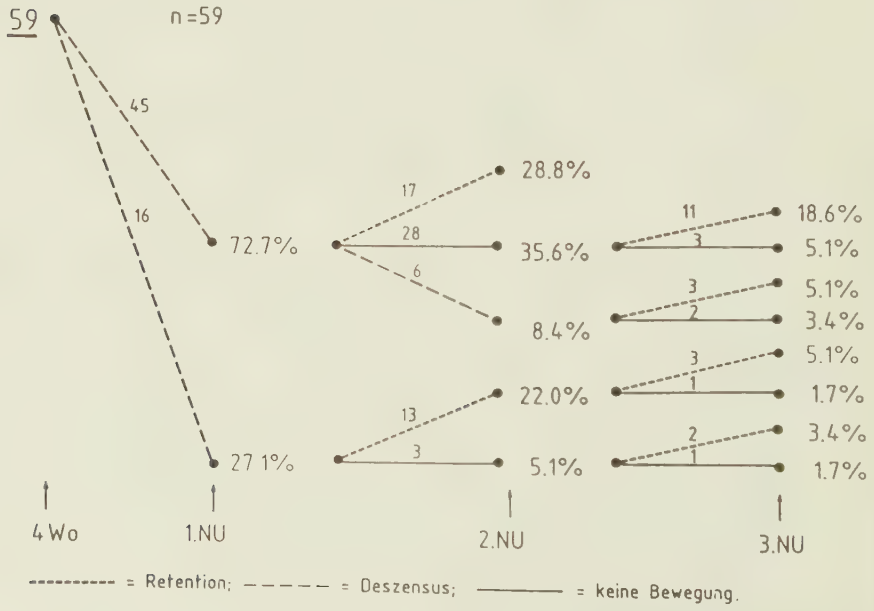
Kein Unterschied im Therapieerfolg der einzelnen Applikationsschemata!

Die zuerst bessere Tendenz des 2. Schemas hat sich bezüglich der Operationshäufigkeit ausgeglichen, wohingegen die Tendenz des 1. Schemas sich etwas verschlechtert hat.

14.3.3. DESZENSUS DER HODEN

Um den Weg der schließlich doch operierten Hoden zu rekonstruieren, verfolgen wir diesen zurück bis zum Anfang der Nachuntersuchungen:

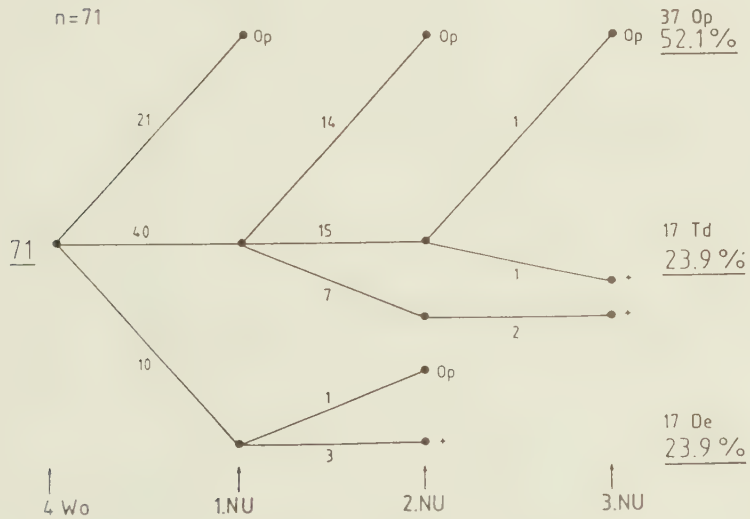
Deszensusweg und folgende Retention aller operierten Hoden



Aus dieser Zeichnung läßt sich entnehmen, daß über 1/4 aller operierten Hoden zunächst ein "gutes" Ergebnis hatten, bevor es zur erneuten Retention kam. Dieser Prozentsatz erscheint sehr hoch; zeigt aber die enorme Dynamik des Deszensus- und Retentionsprozesses im Verlauf der nachfolgenden Jahre.

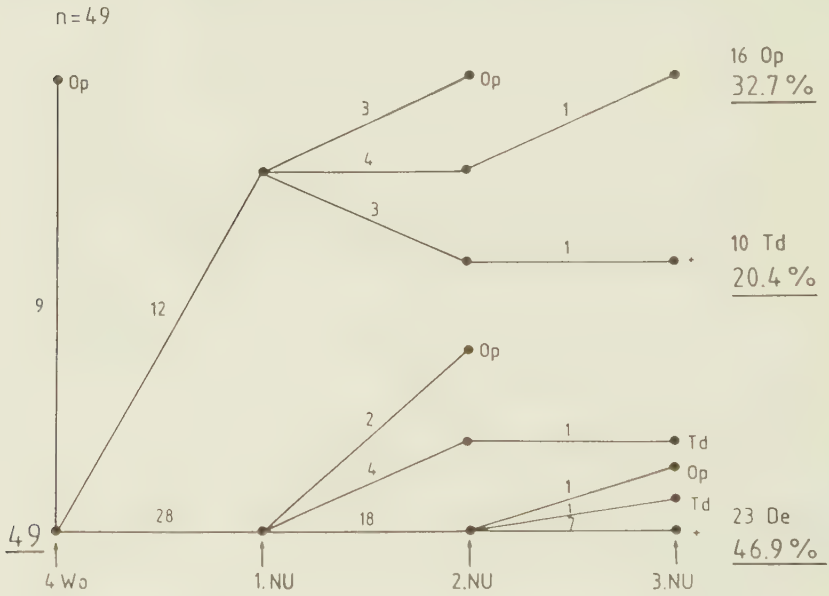
In Form von Longitudinalbeobachtungen untersuchten wir auch das Schicksal der nach Abschluß der 4-wöchigen LH-RH Therapie als deszendiert und teildeszendiert bezeichneten Hoden und stellen es in den anschließenden Übersichten dar.

Entwicklung aller nach LH-RH TEILDESZENDIERTEN Hoden im Laufe der 1.-3. Nachuntersuchung (NU)



Op= Operation; + = voller Deszensus; De= Deszensus; Td= Teildeszensus.

Entwicklung aller nach LH-RH DESZENDIERTEN Hoden im Laufe der 1.-3. Nachuntersuchung (NU)

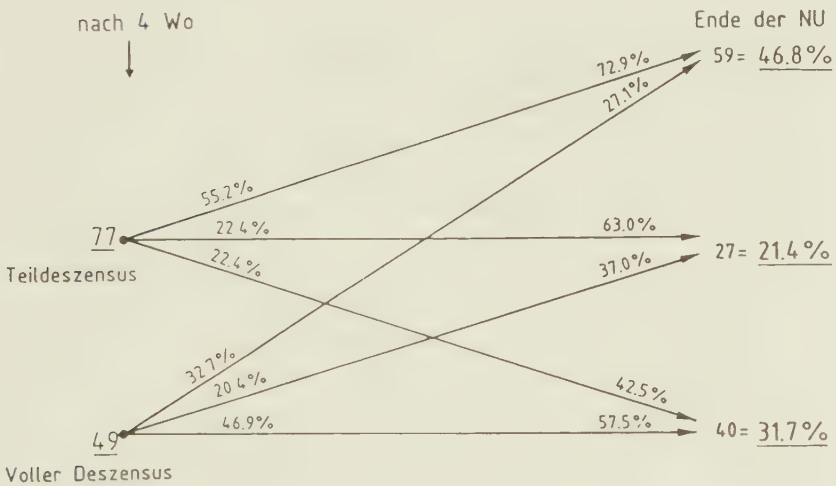


Op= Operation; Td= Teildeszensus; De= Deszensus; += voller Deszensus

Auf diese Weise lassen sich die Lageveränderungen der Hoden während des Beobachtungszeitraumes genau verfolgen.

Um einen noch besseren Überblick über die erfolgten Lageveränderungen zu bekommen, wurden Ausgangslage und Endlage aller 126 nachuntersuchten Hoden in einer Übersicht zusammengefaßt und im folgenden dargestellt:

Bewegungen der Nachuntersuchungsergebnisse (n=126)



Die Anzahl der Hoden jeder Ausgangs- und Endlage werden hierbei als 100% gerechnet. Auf diese Weise läßt sich das Deszensus- und Retentionsverhalten der Hoden genau verfolgen.

Aus dieser Übersicht läßt sich entnehmen, daß über die Hälfte aller teildeszendierten Hoden im Laufe der Jahre operationspflichtig werden. Hingegen entwickeln sich nur 1/4 "gut".

Von den primär "guten" Hoden bleibt nur knapp 50% "gut", fast 1/3 dieser Gruppe mußten im Laufe der Zeit operiert werden.

14.4. INTRAOPERATIVE BEFUNDE

Kinder, die nicht oder ungenügend auf die LH-RH Therapie ansprachen oder eine sekundäre Retention zeigten, wurden operiert. In der folgenden Übersicht werden die intraoperativen Befunde, die den Deszensus behindert haben, von 134 einseitigen Orchidopexien dargestellt:

Hernia inguinalis	41,0%
Scarpa' Faszie	34,3%
Ileo-inguinale Ektopie	24,6%
Kurze Vasa spermatica bei straffer Tunica vag. propr.	14,2%
Hypoplasie des Hodens	13,4%
Hypoplasie des Skrotums	9,7%
Hydrocele	5,2%
Offener Proc. vaginalis	5,2%
Briden	3,0%
Aplasie des Hodens	3,0%
Lipom	1,5%
Hoch inserierendes Lig. interfoveolare	1,5%
Entzündungen des Funiculus sperm.	
Mekonium-Peritonitis	

Die Gesamtheit der Hindernisse in dieser Aufstellung liegt weit über 100%, da bei einem Teil der Knaben zwei oder mehr Hindernisse pro Orchidopexie gefunden wurden. Nur bei 7 Kindern (5,2%) konnte intraoperativ kein mechanisches Hindernis festgestellt werden, das den Maldeszensus testis hätte verursachen können.

Die Hernia inguinalis ist laut Literaturangaben die häufigste begleitende Mißbildung beim Kryptorchismus.

Die von uns gefundene Häufigkeit einer Hernie stimmt mit der von Hecker (61,63) und auch von Daum (26) überein, die in 39% der Fälle eine solche aufzeigen. Kreibich (94) gibt eine Hernie in 36% der Fälle an, Spork (128) in 48%. Spork (96) vermutet, daß die in der Literatur oft höher angegebene Häufigkeit für Hernien auf Artefakten beruhen.

15. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bis heute sind die wesentlichen Faktoren des Deszensus testiculorum und seiner pathologischen Formen weder in Hinsicht auf die verursachenden Faktoren, noch bezüglich der physiologischen oder pathophysiologischen Mechanismen ganz verstanden.

Allein die biologische Bedeutung des Deszensus der Hoden erklären zu wollen, ist ein schwieriges Unterfangen. Es hat den Anschein, als ob sich im Laufe der Evolution die Spermiogenese einen Ort tieferer Temperaturen gesucht hätte. Diese niedrige Temperatur ist eine Voraussetzung für die Spermiogenese und die normale Entwicklung des präpubertären Hodens.

Der Deszensus der Hoden scheint im wesentlichen von der Produktion fetaler Androgene abzuhängen, die durch die mütterlichen Gonadotropine stimuliert werden. Störungen dieses Mechanismus verhindern den normalen Deszensus und damit die physiologische Ausreifung der Hoden mit der Folge einer pathologischen Spermiogenese.

Ein wesentlicher Faktor des Maldeszensus testis ist eine hormonale Insuffizienz. Es läßt sich jedoch bislang nicht sagen, ob bei der hormonalen Verursachung des Hodenhochstandes die Störung in einem Mangel an Releasing-Hormonen, gonadotropen Hormonen oder in einer mangelnden Ansprechbarkeit der Gonaden auf solche Hormone liegt.

Die mangelnde fetale Androgenproduktion kann sowohl durch eine mangelnde mütterliche Gonadotropinsekretion (Jost), als auch durch mangelnde intrauterine LH-Produktion, wie sie von Job (77), Prader (112) und Hadziselimovic (42) angeschuldigt wird, verursacht sein.

Auch die tierexperimentellen Forschungen von D'Agatha (1), Jones (78) und Hadziselimovic (39), bei denen ein Östrogen-induzierter Kryptorchismus erzeugt werden konnte, sprechen für die These der hormonalen Verursachung. Auch die hierbei gefundene Insuffizienz der Leydig-Zellen (39) ist interessant; es bedarf aber der Klärung, ob sie als Auswirkung oder Ursache des Maldeszensus zu betrachten ist.

Diese Anschauung erklärt jedoch weder das Auftreten des einseitigen Hodenhochstandes noch die Erscheinung der ektopen Hoden. Es gibt vielmehr auch Formen des Hodenhochstandes, die durch m e c h a n i s c h e Hindernisse bedingt sind. Die Untersuchungen von Mack (117) lassen einen dysgenetischen Faktor vermuten. Hierbei wurden in den Fertilitätsbestimmungen für die ektopen Hoden im Vergleich mit den dystopen Hoden deutlich bessere Ergebnisse gefunden.

Auch die erhöhte Anfälligkeit des dystopen Hodens für Malignome unterstützt diese Anschauung. Neben den mechanischen Hindernissen, die zu einer ektopen Lage der Gonade führen, gibt es andere mechanische Hindernisse, die einen Maldeszensus verursachen können.

In diese Richtung weisen auch die erhobenen Befunde in dieser Untersuchung, wonach bei fast allen operationspflichtigen Hodenhochständen mechanische Hindernisse anzutreffen waren. Hierbei ist nicht immer zu klären, inwieweit diese mechanischen Hindernisse Begleiterscheinungen, Folgen oder Ursachen des Hodenhochstandes sind.

Seit der Sequenzbestimmung des LH-RH 1971 durch Schally und Guillemin (110) hat die konservative Behandlung des Maldeszensus testis neue Impulse erhalten.

Durch die Injektion von HCG wurde der Organismus so stark stimuliert, daß diese Wirkungen nur teilweise modifiziert werden konnten. So wurden sowohl Antifertilitätseffekte durch Überdosierung, als auch puberale Nebenwirkungen der HCG-Therapie beschrieben. Es kam zu Penisvergrößerungen, vermehrten Erektionen und gesteigertem aggressivem Verhalten der so behandelten Kinder.

Dadurch, daß der Angriffspunkt von LH-RH in einem höheren Punkt des hormonalen Regelkreises liegt, verbleiben dem Organismus bessere Möglichkeiten, auf den gegebenen Stimulus zu reagieren. Dies zeigt sich in den klinischen Studien in einem Ausbleiben der sonst beobachteten puberalen Nebenwirkungen. Auch Antifertilitätseffekte durch LH-RH werden in der Literatur nicht beschrieben. Ausnahme ist ein Bericht von Corbin (23), in dem er von einer Atrophie der Tubuli seminiferi bei sonst

normaler hypothalamo-hypophysärer-gonadaler Achse durch hohe LH-RH Gaben berichtete. Diese ausbleibenden Nebenwirkungen sind ein wichtiger Vorteil der LH-RH Behandlung.

Auch die Möglichkeit der pernasalen Applikation stellt einen weiteren Vorteil gegenüber der HCG-Therapie dar.

Die Therapieerfolge bei beiden Behandlungen dürften sich in der gleichen Größenordnung bewegen und damit keinen Ausschlag für die eine oder andere Methode geben.

Nach Bierich (12) und Knorr (47) beträgt die Erfolgsrate der der HCG-Therapie ca. 54%. Im gleichen Bereich liegen auch die Erfolgsmeldungen bei der LH-RH-Therapie (45,47,68,116,127,140).

In unserer Studie wurden 186 Kinder mit 228 Hodenhochständen im Alter von 1 - 12.5 Jahren mit einem Maldeszensus testis mit einem LH-RH Nasenspray behandelt und über die anschließenden 3 - 5 Jahre nachuntersucht, um den Anteil sekundärer Retentionen festzustellen.

Es wurde streng darauf geachtet, daß keine Kinder mit Pendelhoden behandelt wurden. Weiterhin wurden alle Kinder mit früherer Hormonbehandlung (HCG, LH-RH) ausgeschlossen. Dies geschah auch mit Kindern, bei denen primär eine chirurgische Indikation vorlag (z.B. Hernia ing.), und mit solchen, die post-operativ LH-RH als Nachbehandlung erhielten. Behandelt wurde nur ein präpuberaler Hodenhochstand.

SEITENVERTEILUNG

144 einseitig	=	77,4%
42 beidseitig	=	22,6%
91 rechtsseitig	=	48,9%
53 linksseitig	=	28,5%
42 beidseitig	=	22,6%

Die in unserem Patientengut gefundene Seitenverteilung entspricht den in der Literatur angegebenen Werten. Deutlich ist das Überwiegen der rechten Seite, was auch Borgwardt (13), Daum (26), Gross & Jewett und Kleinteich (88) beobachteten. Ihre

Zahlenangaben für die rechte Seite liegen etwas unter der von uns gefundenen (40-45%). Eine schlüssige Erklärung für das Überwiegen der rechten Seite beim Hodenhochstand gibt es bis heute nicht.

Auch die von uns ermittelte Häufigkeit des einseitigen Hodenhochstandes stimmt mit der in der Literatur angegebenen Zahl überein. Die oben genannten Autoren geben sie mit ca. 70% an. Unser Wert liegt mit ca. 77% etwas höher.

HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN FORMEN

Folgende Häufigkeitsverteilung konnten wir in unserem Patientengut feststellen:

ABDOMINALE HODEN:	20 = 8,8%
KANALIKULÄRE HODEN:	17 = 7,5%
INGUINALE HODEN:	22 = 9,6%
GLEITHODEN:	113 = 49,6%
EKTOPIEN:	56 = 24,5%

Diese prozentuale Verteilung spiegelt die Werte wider, die in der Literatur beschrieben werden.

Kleinteich (88) (n = 39,895) fand 8% abdominale Hoden, ca. 63% inguinale Hoden und 11% Ektopien. In unserer Untersuchung fanden wir sowohl Ektopien als auch Gleithoden etwas häufiger. Bay (8) gibt die Häufigkeit der Ektopien (n= 482) mit 26,4% der Fälle an. Die Angaben in der Literatur schwanken stark.

15.1. RESULTATE DER THERAPIE

Der in unserer Untersuchung festgestellte Therapieerfolg bei 60 Hoden (26,3%) liegt deutlich niedriger, als er in der Literatur angegeben wird. Zahlen um 50% (45,68,116,127,140) werden allgemein gefunden.

Lediglich die Ergebnisse von Westphal und Hagberg (135) = 30%, Pirazzoli (111) = 32% und Illig (72) = 38% liegen in einem entfernt ähnlichen Prozentbereich.

Der geringe Erfolg von Pirazzoli dürfte in der Tatsache begründet liegen, daß er LH-RH nur für 1 Woche applizierte. Der Tatsache, daß er nur den einseitigen Kryptorchismus behandelte, dürfte dabei weniger Bedeutung zukommen.

Westphal und Hagberg (135) verabreichten nur 6 x 100 µg LH-RH/die, was den geringen Erfolg ebenfalls erklären dürfte.

Dem Ergebnis der Doppelblindstudie von Illig kommt mehr Gewicht bei, da sie sowohl in der Dauer, den Applikationsdosen und der Definition der Hodenposition weitgehend mit unserem Ansatz übereinstimmt. Die Tatsache des geringen Erfolges unserer Studie bleibt auf diesem Hintergrund unverständlich!

Zu einem anderen Bild gelangt man, wenn die Zahlen derer, die positiv auf die Therapie angesprochen haben, miteinander verglichen werden.

Zählt man zu den voll deszendierten Hoden die teildeszendierten Hoden hinzu, so ergibt sich für Pirazzoli (111) 59%, Illig (72) 66%, Spona (127) 57,5%.

Die in unserer Untersuchung gefundenen 62,7% der Hoden, die auf die Therapie ansprachen, lassen sich auf diesem Hintergrund vergleichen. Dieses Ergebnis entspricht annähernd dem der anderen Untersucher.

Die wahrscheinlichste Erklärung für die Diskrepanz bei den Resultaten für die "voll-deszendierten Hoden" dürfte in der unterschiedlichen Vorgehensweise der jeweiligen Untersucher liegen. Die vergleichbaren Ergebnisse der auf die Therapie insgesamt ansprechenden Hoden in den zitierten Studien mit dem von uns gefundenen Ergebnis läßt diese Vermutung wahrscheinlich werden.

Die Ermangelung einer einheitlichen Nomenklatur, eindeutiger Beurteilungskriterien, verschiedener Applikationsschemata, große und kleine Kollektive und der Mangel an Doppelblindstudien tragen zur schlechten Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse bei.

15.1.1. ABHÄNGIGKEIT DES THERAPIEERFOLGES VON DER AUSGANGSSITUATION

Die auch schon von Illig (72) getroffene Feststellung, daß der Therapieerfolg um so besser ist, je weiter sich der Hoden auf seiner Deszensusstrecke befindet, läßt sich durch unsere Untersuchung bestätigen. Während der Therapieerfolg bei den abdominalen Hoden 15% beträgt, liegt er bei den Gleithoden bei 31,4%, was die oben erwähnte Beobachtung genau bestätigt.

15.1.2. APPLIKATIONSSCHEMATA

Weiterhin sind wir der Frage nachgegangen, durch welches der drei verwendeten Applikationsschemata das beste Ergebnis erzielt werden konnte.

Betrachtet man die Prozentzahlen für den vollen Deszensus, so fällt auf, daß es hier keinerlei Unterschied zwischen den drei Gruppen gibt (27,4%, 26,8%, 25,2%).

Erst bei Betrachtung der operationspflichtigen Fälle wird ein Unterschied deutlich. Am schlechtesten schneidet hier die Gruppe mit dem Applikationsschema 1 ab (39,3% OP). Nicht wesentlich besser ist das Abschneiden der Gruppe mit dem 3. Schema (34%). Das mit Abstand beste Ergebnis erzielte die Gruppe mit dem 2. Schema, in der nur 17,1% der untersuchten Hoden operiert zu werden brauchten. Da die "guten" Ergebnisse in allen drei Gruppen gleich waren, ergibt sich in der 2. Gruppe entsprechend ein hoher Wert für die teildeszendierten Hoden (48%).

Auf Grund dieser Befunde läßt sich nach 4 Wochen LH-RH Therapie kein grundsätzlicher Unterschied in den drei Gruppen feststellen. Lediglich beim 2. Applikationsschema ist die Operationshäufigkeit signifikant erniedrigt.

Allerdings ergeben die Nachuntersuchungen, daß die Dynamik des Deszensus- und Retentionsgeschehens zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht abgeschlossen war. Diese Vermutung läßt sich auch aus der relativ hohen Zahl der teildeszendierten

Hoden in dieser Gruppe ableiten. An Hand der Diskussion der Ergebnisse der Nachuntersuchungen wird dieser Punkt noch genauer beleuchtet.

15.1.3. ALTER UND THERAPIEERFOLG

Vergleicht man die Operationshäufigkeit der einzelnen Altersgruppen in unserer Untersuchung miteinander, so ist kein Unterschied festzustellen (34,9%, 34,5%, 32%, 35,9%). Auch die "guten" und "befriedigenden" Ergebnisse sind (abgesehen von der 1. Altersgruppe) durchaus vergleichbar und zeigen keinen Unterschied.

Das schlechte Abschneiden der jüngeren Patienten läßt sich nur schwer erklären, zumal dieser Unterschied nur bei den "guten" und "befriedigenden" Ergebnissen besteht.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die geringe Größe der Strukturen zu Schwierigkeiten in der eindeutigen Zuteilung der Hoden zu der einen oder anderen Gruppe geführt haben.

Es läßt sich daher zusammenfassend feststellen, daß Erfolg oder Mißerfolg der LH-RH-Therapie nicht vom Alter der Patienten abhängig sind, wie dies auch in anderern Untersuchungen (72) festgestellt wurde.

15.2. NACHUNTERSUCHUNGEN

Das Hauptinteresse bei den Nachuntersuchungen war auf die Anzahl von Hoden gerichtet, die nach anfänglichem teilweisen oder vollen Deszensus eine sekundäre Retention zeigten.

Die hierbei gefundene Anzahl von Hoden muß zu der anfänglich gefundenen Zahl der operationspflichtigen Hoden addiert werden, um ein objektives Bild über den zu erwartenden Retentionsprozeß zu erhalten.

In unserem Kollektiv mußten nach 3-5 Jahren 59 Hoden (25,9% aller Hoden) zusätzlich operiert werden. Da nicht alle behandelten Kinder nachuntersucht wurden, dürfte die wirkliche Zahl operationspflichtiger Kinder sogar noch höher liegen. Nach einer entsprechenden Hochrechnung muß man eine Zahl von 70 Hoden annehmen, die durch eine sekundäre Retraktion operations-

pflichtig wurden.

Die sekundäre Retentionsneigung beträgt in unserem Kollektiv demnach 30,7%!

Bezieht man die Anzahl der Hoden (70) auf die Zahl der nachzuuntersuchenden Hoden, so kommt man auf 49%. D.h. fast die Hälfte aller Hoden, die auf die Therapie angesprochen haben, müssen zu einem späteren Zeitpunkt doch operiert werden.

Insgesamt ergibt sich am Ende der Nachuntersuchungen eine Operationshäufigkeit von insgesamt (32,9% + 30,7%) 63,6% aller behandelten Hoden. Die Operationshäufigkeit verdoppelt sich fast im Laufe der Jahre. Trägt man die Zahl der operierten Hoden über die Zeit auf, so ergibt sich ein interessanter Einblick in die Dynamik des Deszensus- bzw. Retentionsgeschehen. Die dabei gefundene Kurve entspricht ungefähr einer Sättigungscharakteristik. Demnach dürfte der Prozeß der sekundären Retention in unserem Kollektiv fast zu seinem Ende gekommen sein.

Es läßt sich aus den gefundenen Daten ablesen, daß die Retentionsneigung erwartungsgemäß anfänglich am größten ist und sich im Laufe der Zeit kontinuierlich und gleichmäßig verringert, um nach 5 Jahren gegen Null zu gehen. Post-therapeutisch dürfte nach fünf Jahren keine wesentliche Retentionsneigung mehr vorhanden sein.

Das bedeutet, daß wahrscheinlich 2/3 aller behandelten Hoden am Ende der Nachuntersuchungen operationspflichtig geworden sein dürften.

Neben der Zahl der operationspflichtigen Hoden, interessiert vor allem die Anzahl der Hoden, die am Ende der Nachuntersuchungen ein "gutes" oder "befriedigendes" Ergebnis zeigten.

Nach einer entsprechenden Hochrechnung dürften nur 44 = ca. 20% (19,3%) aller behandelten Hoden ein gutes Ergebnis aufweisen. 29 Hoden = 12,7% bleiben weiterhin nur teildeszendiert bzw. sind im Laufe der Jahre sekundär retiniert.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen sinkt der anfängliche Therapieerfolg von 26,3% auf 19,3%. D.h. in nur 1/5 der Fälle kann man auf Dauer mit einem "guten" Erfolg rechnen.

Der Anteil der teildeszendierten Hoden schrumpft im Laufe der Zeit von 77 (33,8%) auf 29 Hoden (12,7%) zusammen.

Erwartungsgemäß befinden sich hier die meisten Hoden, die noch eine weitere Veränderung im Laufe der Jahre erkennen lassen. Ihr größter Teil (52,1%) wird nach Jahren operationspflichtig. Der Rest der teildeszendierten Hoden war "gut" im oberen Skrotalfach, und damit nicht operationspflichtig.

Es gibt in der Literatur nur wenige Nachuntersuchungsergebnisse nach durchgeführter LH-RH Therapie. Da diese meist nur auf kurze Nachuntersuchungszeiträume begrenzt sind, ist zur Zeit nur ein beschränkter Vergleich mit Literaturangaben möglich.

So berichtet Hadziselimovic (47) in seiner Untersuchung (n=60) von einer sekundären Retentionsquote von 14,5%. Ähnlich fand er in einer anderen Studie (48), bei einer kombinierten LH-RH + HCG Behandlung, eine Rate von 12,5%.

Illig (75) fand in ihrer Untersuchung (n=67) eine sekundäre Retention in 4 Fällen, entsprechend einer Rückfallquote von 6%. Der Beobachtungszeitraum entsprach 1/2 -2 Jahren. Drei der vier Hoden konnten durch eine weitere LH-RH Gabe erneut zum Deszensus veranlaßt werden.

Hagberg (52) fand bei seinen Untersuchungen, die 1/2 - 1 Jahr nach der Therapie durchgeführt wurden, bei 21% der Patienten einen Rückfall. Dieser Befund wurde allerdings nur an 23 Patienten erhoben.

Dieser letzte Befund ist der einzige, der in die Nähe unseres Untersuchungsergebnisses von 30,7% sekundären Retentionen reicht.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Beurteilung der sekundären Retention ergeben sich vor allem aus den diskrepanten Zeiträumen, in denen beobachtet wurde.

Errechnet man nämlich in unserer Untersuchung die Quoten der "sekundären Retention" getrennt für die einzelnen Nachuntersuchungen, so ergibt sich für den ersten Nachuntersuchungsabschnitt (#1 Jahr - 1 Jahr) ein Prozentsatz von 14,9%. Diese Zahl stimmt dann exakt mit der einiger oben erwähnter Nachuntersuchungsergebnisse überein.

Außerdem werden leider in einzelnen Untersuchungen keine genauen Angaben über den Beobachtungszeitraum gemacht. Die geringe Zahl von vergleichbaren Nachuntersuchungen erschwert die Beurteilung.

Unsere relativ hohe Zahl von 30,7% ist vor allem durch den längeren Beobachtungszeitraum bedingt. Nach Durchsicht der LH-RH-Literatur konnte unseres Wissens keine vergleichbare Arbeit gefunden werden, die über einen so langen Nachuntersuchungszeitraum berichtet. Weitere vergleichbare Studien wären wünschenswert, um die gemachten Beobachtungen erhärten oder relativieren zu können.

Bei den morphologischen Nachuntersuchungen im Anschluß an eine H C G - T h e r a p i e berichtet Bierich (47) von einer "sekundären Retention" von ca. 15%. Dieser Wert stimmt mit den Ergebnissen nach LH-RH Therapie überein. Bei unserer Untersuchung entspricht er dem Wert der ersten beiden Jahre.

Es ist die Frage, ob die hohe Zahl der "sekundären Retentionen" nicht auch durch ein spontanes, zeitweise auftretendes Verhalten der Hoden verursacht sein könne.

Myers und Officer (1975) berichteten über Fälle, bei denen ein normal erfolgter Deszensus sich zu einem späteren Zeitpunkt zurückgebildet hatte und erst bei der Einschulung festgestellt wurde. Derartige Verläufe sind auch bei der Bewertung unseres Krankengutes zu berücksichtigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der Deszensus eines Hodens kein statisches Ergebnis ist. Nach teilweisem oder vollständigem therapiebedingten Deszensus kann es in einem Prozentsatz von 63,5% zu weiteren Bewegungen kommen, wobei die Aufwärtsbewegung mit einer "sekundären Retention" überwiegt.

Der Deszensus testis ist somit ein dynamischer, teils reversibler Prozeß, der eventuell durch einen ständigen hormonalen Tonus aufrechterhalten werden muß.

15.2.1. ZWEITE KUR

Bei 22 Kindern mit 25 Hodenhochständen wurde im Anschluß an die erste Kur bei einem unvollständigen Therapieerfolg eine 2. Kur mit LH-RH angeschlossen. Von den 25 behandelten Hoden konnten 17 nachuntersucht werden. Dabei fand sich nur in einem Fall (5,9%) ein Erfolg, und bei einem weiteren Kind ein Teildeszensus (5,9%). Alle übrigen Hoden wurden trotz der zweiten LH-RH-Gabe operationspflichtig.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu Beobachtungen von Illig (75), wonach ein guter Erfolg durch wiederholte LH-RH Gaben erreicht werden konnte.

Da in 94,8% der anschließend operierten Hoden ein mechanisches Hindernis gefunden werden konnte, ist das schlechte Ergebnis einer 2. Kur verständlich.

15.2.2. NACHUNTERSUCHUNGSERGEBNISSE DER DREI APPLIKATIONSFORMEN

1. Vergleich der Operationshäufigkeit der einzelnen Applikationsformen

Als wichtigstes Beurteilungskriterium wird das prozentuale Ergebnis der "guten" und "befriedigenden" Resultate der einzelnen Gruppen herangezogen. Die als gut deklarierten Ergebnisse sind in allen drei Gruppen als identisch (19%, 22%, 18,4%) zu bezeichnen. Die Unterschiede sind gering und nicht signifikant.

Es besteht damit kein Unterschied im Therapieerfolg!

Das beste Ergebnis wurde beim 3. Applikationsschema ermittelt. Hier mußten nur 26 Hoden (25,2%) nachträglich wegen einer "sekundären Retention" operiert werden. Dieses Ergebnis liegt deutlich unter dem Gesamtergebnis von 30,7%.

Ein Ergebnis, das dem Gesamtergebnis der Nachuntersuchungen genau entspricht, wurde in der 1. Gruppe erreicht. Eine "sekundäre Retention" wurde bei 27 Hoden beobachtet, das sind 32,1% der Hoden dieser Gruppe.

Das schlechteste Nachuntersuchungsergebnis wurde in der 2. Gruppe verzeichnet. Hier mußten 17 Hoden im Laufe der Jahre zusätzlich operiert werden. Das entspricht einer "sekundären Retentionsrate" von 41,5%.

Addiert man die prozentualen Anteile der für die einzelnen Gruppen gefundenen Operationshäufigkeiten, so ergibt sich für das 1. Applikationsschema das eindeutig schlechteste Ergebnis mit 60 "sekundären Retentionen" (= 71,4% aller Hoden).

In der 2. und 3. Gruppe sind die Endergebnisse trotz unterschiedlicher Zwischenergebnisse identisch. Nach Verwendung des 2. Applikationsschemas mußten 24 Hoden (58,6%), und in der 3. Gruppe 61 Hoden (59,2%) operiert werden.

Damit gleichen sich die nach dem 4 Wochen-Ergebnis festgestellten Unterschiede zwischen der Operationspflichtigkeit dieser beiden Gruppen wieder aus. Immerhin war die Operationshäufigkeit in der 3. Gruppe nach 4 Wochen genau doppelt so hoch wie in der 2. Gruppe!

Diese Befunde nach 4 Wochen ließen sich in der Weise deuten, daß eine 6-malige Applikation einer Einzeldosis von 200 µg, bezogen auf die Operationshäufigkeit, ein signifikant besseres Ergebnis bewirkte, als eine Applikation in beide Nasenlöcher, unabhängig davon, ob dies 3 oder 6 mal täglich geschah. Diese Aussage ist im Anschluß an die Nachuntersuchungen nicht mehr zulässig, da die Endergebnisse dieser beiden Applikationsschemata identisch sind.

Das relativ schlechtere 4 Wochen-Ergebnis bei Verwendung des 1. Applikationsschemas bestätigt sich nach Abschluß der Nachuntersuchungen, was sich vor allem durch eine geringe Zahl von teildeszendierten Hoden und eine höhere Zahl von operationspflichtigen Hoden ausdrückt.

Als Kritik ist anzuführen, daß die Ergebnisse der ersten Gruppe durch die Einbeziehung von 5-Jahresergebnissen verschlechtert werden. Solche 5-Jahresergebnisse gibt es in der 2. und 3. Gruppe noch nicht.

Dem ist jedoch entgegenzuhalten, daß auch nach Abzug der in der 3. NU operationspflichtig gewordenen Hoden (3,6%), sich am Ende der Nachuntersuchungen in der 1. Gruppe eine Operationshäufigkeit von 67,8% ergibt.

Auch die Zahl der teildeszendierten Hoden liegt in dieser Gruppe niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Auf dem Hintergrund eines gleich guten Endergebnisses aller Gruppen bei den deszendierten Hoden, sind die geringen Unterschiede bei Verwendung des 1. Applikationsschemas gering.

Da statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Nachuntersuchungsergebnissen der einzelnen Applikationsschemata festzustellen ist, läßt sich resümieren, daß die Art der Applikation von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Überlegung, die zur Entwicklung unterschiedlicher Applikationsmodi führte, war die Beobachtung eines pulsatilen Sekretionsmechanismus des Hypothalamus für LH-RH.

Belchetz (110) beobachtete, daß durch eine pulsatile Applikation von LH-RH eine höhere LH-Antwort erfolgte. Er schloß daraus auf eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit der gonadotropen Zellen und nannte dieses Phänomen den "self-priming effect" von LH-RH. Chronische LH-RH Gaben führten hingegen zu einer "receptor-down"-Regulation. Diese Befunde wurden auch von Wiegelmann (131) und Sandow (118) bestätigt.

Nach den Resultaten unserer Untersuchungen scheint dieses Phänomen lediglich bei den 4-Wochenergebnissen der 2. Gruppe eine Rolle zu spielen.
Der Operationshäufigkeit in der 2. Gruppe betrug (nur 17,1%) nach 4 Wochen. In dieser Gruppe stellt sich die Operationsindikation erst sehr viel später als in der 3. Gruppe, obwohl beide Gruppen am Ende der Nachuntersuchungen eine identische Operationshäufigkeit aufweisen. Es ist daher zu fragen, ob die 6-malige tägliche Applikation von LH-RH ein primär besseres Ansprechen der Hoden bewirken kann, als eine lediglich 3-malige tägliche Applikation; brauchten doch in der 2. Gruppe nach vier Wochen nur halb so viele Kinder operiert werden, wie in der 3. Gruppe!

Eine mögliche Erklärung wäre die mehr pulsatile, und damit effektivere (s.o.) Stimulation der Gonadotropine bei Verwendung des 2. Applikationsschemas. Hierdurch würden mehr Hoden zum Deszensus veranlaßt, als durch eine nicht-pulsatile Applikation, wie in der 3. Gruppe. Wird dieser hohe gonadotrope Tonus durch das Absetzen der Therapie jedoch nicht weiter aufrechterhalten, kommt es vermehrt zu sekundären Retentionen.

Eine andere Frage, die bei der Betrachtung unserer Therapieergebnisse von Bedeutung ist, ist die Höhe der Einzeldosis.

Es fällt auf, daß das Therapieergebnis in den beiden Gruppen mit 200 µg Sprühstößen nahezu identisch ist, wohingegen in der 1. Gruppe mit 100 µg pro Sprühstoß ein etwas schlechteres Ergebnis erzielt wurde.

Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ließe sich darin sehen, daß sich die nasale Resorption (ca. 1% der applizierten Dosis) nicht linear zur verabreichten Dosis verhält, d.h. niedrigere Dosen würden schlechter resorbiert als höhere. Happ (56) fand einen deutlichen Anstieg der Gonadotropine von Kryptorchen bei pernasaler Applikation von 0,2 mg LH-RH, von Dahlen (25) sogar erst bei 0,5 mg pernasal.

Inwieweit die schlechteren Ergebnisse der 1. Gruppe auf die geringere Höhe der Einzeldosis oder/und andere Faktoren zurückzuführen sind, läßt sich nicht mit Sicherheit klären.

Auf dieser Grundlage erscheint der Maldeszensus testis als ein dynamisches Geschehen, das von der Fähigkeit des Organismus, einen hormonalen Tonus aufrechtzuerhalten, abhängig ist.

Durch die Ergebnisse bei Anwendung einer 2. Kur konnten wir diese Annahmen jedoch nicht bestätigen. Dies mag entweder an der geringen Zahl der untersuchten Kinder oder an der unsystematischen Durchführung dieses Versuches liegen. Inwieweit eine höhere Deszensusrate auf lange Zeit durch wiederholte LH-RH Kuren möglich ist, bleibt zur weiteren Untersuchung offen.

Insgesamt ist der Erfolg der LH-RH Therapie nach abgeschlossenen Nachuntersuchungen über 3-5 Jahre als relativ enttäuschend zu betrachten, da letztendlich nur in 20% ein dauerhafter Erfolg eintritt. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die 12,7% teildeszendierten Hoden nicht als operationspflichtig einzustufen sind, da sie sich im oberen Sktrotalfach befanden. Will man diese verbesserte Position als Erfolg werten, so besagt dies, daß 32% aller Hoden nach 3-5 Jahren noch nicht operationspflichtig geworden sind.

Der Mißerfolg der hormonalen Therapie ist vor allem durch den hohen Anteil von mechanischen Hindernissen bedingt, die den Maldeszensus testis begleiten.

Betrachtet man die Häufigkeit (94,8%) von intraoperativ gefundenen Strukturen, die ein mechanisches Hindernis für den Deszensus des Hodens darstellen, so muß man der mechanischen

Verursachung einen größeren Anteil am Zustandekommen des Maldeszensus testis einräumen, als es in der heutigen Literatur diskutiert wird.

Aus unseren Untersuchungen läßt sich damit schließen, daß in fast allen Fällen (94,8%), in denen ein Deszensus auf hormonalem Wege nicht erreicht werden konnte, mechanische Ursachen für den Maldeszensus verantwortlich waren.

Eine operative Therapie führt ungeachtet der Verursachung in den meisten Fällen zum Erfolg, der in 50-60% der Fälle (5,94, 96,99,117,128) durch Nachuntersuchungen bestätigt werden konnte.

Allerdings muß erwähnt werden, daß ein gutes morphologisches Ergebnis noch keine Garantie für einen guten histologischen Befund darstellt. Weiterhin ist ein gutes histologisches Bild noch keine Garantie für eine spätere volle Fertilität. So müssen in vielen Fällen (über 50%) Kinder, die in ihrer Kindheit wegen eines Hodenhochstandes operiert worden waren, nach den Angaben von Hortling (71), Bergstrand & Quist, Frick & Marberger (61) und Werder (75) mit einer starken Einschränkung der Fertilität, trotz guter anatomischer Ergebnisse, rechnen.

Inwieweit hier primäre Schädigungen der Keimdrüse, sekundäre Temperaturschädigungen oder traumatische Schädigungen durch die Operation maßgebend sind, läßt sich noch nicht klären.

Ähnlich enttäuschend sind die Nachuntersuchungsergebnisse nach erfolgreicher HCG-Therapie.

Richter (114) und Bierich (47) fanden in entsprechenden Studien nur in 46% bzw. 42% eine volle Fertilität. In einer Literaturübersicht von Döpfner (19) wird die Fertilität sogar nur mit 37,4% angegeben.

Ähnliche Untersuchungsergebnisse sind z.Z. von den mit LH-RH behandelten Kindern auf Grund ihres Alters noch nicht erhältlich. Bioptische Hodengewebsuntersuchungen, die nur in wiederholter Reihenfolge aussagekräftig wären, sind aus ethischen Gründen nicht zu verantworten. Ein weiterer Gesichtspunkt verdient bei der abschließenden Bewertung der LH-RH Therapie Beachtung.

Der in vielen Fällen zu erreichende Teildeszensus der Hoden ermöglicht es dem Pädiater bzw. dem Kinderchirurgen, einen späteren Operationstermin zu wählen. Hierdurch vermindert sich die Gefahr der unnötigen Traumatisierung der in diesem Alter noch überaus zarten Strukturen im Leistenbereich.

Weiterhin ergibt sich der Vorteil, daß die psychische Belastung eines Krankenhausaufenthaltes für etwas ältere Kinder sehr viel besser zu bewältigen ist, als für Kleinkinder. Neben der seelischen Entlastung für die Kinder kommt noch die pflegerische Erleichterung für das Personal hinzu.

Es wäre wünschenswert, mehrere langjährige Nachuntersuchungsergebnisse der LH-RH Therapie miteinander vergleichen zu können, um die hier gemachten Beobachtungen relativieren, ergänzen oder erhärten zu können.

Dabei wäre die Durchführung von Doppelblindstudien mit einheitlicher Nomenklatur der Hodenpositionen, der Erfolgskriterien und der Applikationschemata eine Voraussetzung.

Die Kardinalfrage muß zum jetzigen Zeitpunkt noch unbeantwortet bleiben: Führt eine Verlagerung der Hoden vor dem 3. Lebensjahr ins Skrotum zu einer verbesserten Fertilität?

Erst die in den kommenden Jahren möglichen Fertilitätsuntersuchungen nach LH-RH Therapie werden die Möglichkeit eröffnen, die Erfolge dieses neuen Therapiekonzeptes mit den Ergebnissen der operativen- und HCG-Behandlung vergleichen zu können.

16. ZUSAMMENFASSUNG

1)
Die Ursachen des Maldeszensus testis sind vielfältig. Neben einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse durch ein wahrscheinlich schon intrauterin wirksames LH-Defizit, sind mechanische Faktoren in einem hohen Anteil zu registrieren.

2)
Von August 1978 bis Mai 1982 sind unter den kontrollierten Bedingungen einer prospektiven Studie 186 Kinder mit 228 Hodenhochständen mit dem LH-RH-Nasalspray behandelt worden.
Durch eine gezielte Stimulation der Hypophysen-Gonadenachse konnte in fast einem Drittel der Fälle nach 4-wöchiger Therapie ein Deszensus erzielt werden. Dieser Wert liegt unter dem in der Literatur als durchschnittlich geltenden Wert für die LH-RH Therapie (ca.50%).

3)
Die Verwendung von 3 unterschiedlichen Applikationsmodi (bei gleichbleibender Gesamtdosis von 1.2 mg LH-RH/die), führte zum gleichen Erfolg in der Deszensusrate. Die Operationshäufigkeit (nach 4 Wochen) lag in der 2. Gruppe (6x1 à 200 µg) jedoch signifikant niedriger.

4)
Im Rahmen der Nachuntersuchungen in den ersten beiden Jahren wurde eine "sekundäre Retentionsrate" von 14,9% ermittelt, die mit den Vergleichswerten in der LH-RH Literatur übereinstimmt. Allerdings steigert sich dieser Anteil bis auf 30,7% im Laufe der folgenden 3 Jahre. Damit ergibt sich eine durch die Nachuntersuchungen korrigierte Operationsindikation in fast 2/3 (63,6%) aller Fälle.

5)
Der in der Literatur angegebene Wert für die "sekundären Retentionen" bei der HCG-Therapie beträgt ca. 15% und unterscheidet sich damit nicht von den Werten bei der LH-RH Therapie.

6)
Der Erfolg der LH-RH Therapie nach Korrektur durch die Nachuntersuchungen kann nur mit 1/5 (19,3%) (= voller Deszensus) angegeben werden. Bei Einbeziehung der Hoden (12,7%) im oberen Sktrotalfach (=teildeszendiert) ergibt sich am Ende aller Nachuntersuchungen ein Therapieerfolg von fast 1/3 aller Hoden (32%).

7)
Der Erfolg der LH-RH Therapie wurde am Ende der Nachuntersuchungen in allen 3 Gruppen mit unterschiedlichen Applikationsschemata als identisch ermittelt. Lediglich in der 1. Gruppe (6x2 à 100 µg) fand sich eine leicht erhöhte Operationshäufigkeit, die aber nicht signifikant war.

8)
Eine 2. Kur hatte nur einen geringen Erfolg (5,9%) im Hinblick auf den Deszensus der Hoden.

9)
In 94,8% der Therapieversager (n=134) wurde intraoperativ ein mechanisches Hindernis als Ursache für den Maldeszensus testis angetroffen. Die mechanische Verursachung des Hodenhochstandes beträgt in unserer Untersuchung über 50%. Damit ergibt sich eine Erklärung für das schlechte Ergebnis der hormonalen Therapie, die nur in den Fällen erfolgreich sein kann, wo kein solches Hindernis vorliegt.

10)
Die LH-RH Therapie zeichnet sich durch die Einfachheit und Schmerzlosigkeit der Applikation sowie Nebenwirkungsfreiheit aus. Die Anwendung als Nasenspray ist ein bedeutender Vorzug gegenüber der HCG-Therapie.

11)
Durch den Angriff von LH-RH an zentralen hormonalen Regulationsmechanismen wird dem Körper, im Gegensatz zur HCG-Thera-

pie, die Möglichkeit der Modulation des Reizes gegeben. Testosteronbedingte Nebenwirkungen treten bei dieser Therapie nicht auf.

17. LITERATURVERZEICHNIS

1. D'Agata R, Gulizia S, Ando S, Vitle G, Polosa P
   Effect of Oestradiol and Gonadotropin Release Induced by LH-RH
   in Men Clin Endocrinol 1976; 5:393-397
2. Atkinson P.M.
   The Effect of Unilateral Experimental Cryptorchidism and Subsequent Orchidopexy upon Maturation of the Contralateral Scrotal Testicle of the Guinea-Pig
   Br J Surg 1973; 60:258-260
3. Atkinson P.M., Epstein M.T., Rippon A.E.
   Plasma Gonadotropins and Androgens in Surgically Treated Cryptorchid Patients
   J Pediatr Surg 1975; 10:27ff
4. Attanasio A., Bierich J.R.
   Plasma Dihydrotestosterone in Cryptorchidism
   Acta Endocrinol Suppl 1975; 86ff
5. Backhouse K.M.
   Development and Descent of the Testis
   Eur J Pediatr 1982; 139:253-254
6. Baetgen D.
   Behandlungsergebnisse des Testis mobilis und der ein- und beidseitigen Retentio testis inguinalis mit Primogonyl
   Med Welt 1970; 8:313ff
7. Bartsch G., Frick J.
   Therapeutic Effects of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Cryptorchism
   Andrologia 1974; 6(3):197-201
8. Bay V., Matthaes P., Schirren C.
   Morphologische Befunde bei Hodenhochstand
   Chirurg 1968; 39:331-333
9. Bay V.
   Fehlerhafte Indikation zur Hormonbehandlung des Maldeszensus testis
   Arch Clin Chir 1970; 327:627-631
10. Besser G.M., McNeilly A.S., Anderson D.C., Marshall J.C., Harsoulis P., Hall R., Ormston B.J., Alexander L., Collins W.P.

Hormonal Responses to Synthetic Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone in Man
Br Med J 1972; 3:267-271

11. Bierich J.R. Moderne Gesichtspunkte zum Problem des Hodenhochstandes
Internist 1967; 8:42ff

12. Bierich J.R.
Undescended Testes: Treatment with Gonadotropin
Eur J Pediatr 1982; 139:275-279

13. Borgwardt G.
Die Retentio Testis und ihre Behandlung
MMW 1967; 24:1299-1306

14. Butenandt O., Knorr D.
Maldeszensus Testis - Konservative Behandlungsmöglichkeiten
Dtsch Ärzteblatt 1977; 28:1799-1802

15. Cacciari E., Cicognani A., Pirazzoli P., Zappulla F., Tassoni P., Bernardi F., Salardi S.
Hypophyso-Gonadal Function in the Cryptorchid Child: Differences between Unilateral and Bilateral Cryptorchids
Acta Endocrinol 1976; 83:182-189

16. Cacciari E., Frejaville E., Becca A.
Treatment of Cryptorchidism by Intranasal Synthetic LH-RH and its Analogue D-Ser(TBU)6-LH-RH-EA10
Eur J Pediatr 1982; 139:280-284

17. McCann S.M., Mizunuma H., Samson W.K., Lumpkin M.D.
Differential Hypothalamic Control of FSH-Secretion: Review
Psychoneuroendocrin 1983; 8:299-308

18. McCann S.M.
Physiology, Pharmacology and Clinical Application of LH-Releasing Hormone
Rec Adv Fert Res 1982; 73-91

19. Canlorbe P., Lange J. Cl.
Prognose des Kryptorchismus
MMW 1968; 39:2203-2206

20. Cattanach B.M., Iddon C.A., Charlyon H.M., Chiappa S.A., Fink G.
Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in a Mutant Mouse with Hypogonadism

Nature 1977; 269:338ff

21. Charny CH.W., Conston A.S., Meranze D.R.
Development of the testis
Fert and Ster 1952; 3:461-479

22. Chowdhury M., Steinberger E.
Pituitary and Plasma Levels of Gonadotrophins in Fertile and Newborn Male and Female Rats
J Endocrinol 1976; 69:381-384

23. Corbin A., Beattie C.W., Tracy J., Jones R., Foell Th.J., Yardley J., Rees R.W.A.
The Anti-Reproductive Pharmacology of LH-RH and Agonistic Analogues
Int J Fertil 1978; 23 (2):81-92

24. Cywes S., Louw J.H., Retif P.J.M.
Results and Fertility after Orchidopexy for Undescended Testes Z
Kinderchir 1979; 26:329-338

25. Dahlen H.G., Keller E., Schneider HPG.
Linear Dose Dependent LH Release Following Intranasally Sprayed LH-RH.
Horm Metab Res 1975; 7:440-441

26. Daum R., Friess G., Hecker W.Ch.
Postoperative Komplikationen, klinische Nachuntersuchungen und Kerngeschlechtsbestimmungen beim Maldeszensus testis Z
Kinderchir 1969; 7:436-446

27. Dees W.L., McArthur N.H., Harms P.G.
Effects of Ethanol on Hypothalamic Luteinizing Hormone Releasing Hormone in the Male Rat
Exp Brain Res 1984; 54:197-202

28. Ehrlich R.M., Dougherty L.J., Thomashevsky P., Lattimer J.K.
Effect of Gonadotropin in Cryptorchidism
J Urol 1969; 102:793-795

29. Eichner M., Rager K., Attanasio A., Gupta D.
Effect of Bilateral Cryptorchidism upon Pituitary and Serum Levels of LH and FSH in Sexually Maturing Male Rats
Acta Endocrinol (Suppl.) (Copenh.) 1975; 193:87ff

30. Eisenhut L., Hohenfellner R.
Die Spätergebnisse der Kryptorchismusbehandlung und die

resultierenden Folgerungen für die prophylaktische Medizin
Ann Paediatr 1964; 203:157-163

31. Elsässer F., Ellendorf F., Parvici N., König A.
Response of the Pituitary and the Testis to LH-RH in the Miniatur Pig
Acta Endocrinol (Suppl.) (Copenh.) 1974; 184:29ff

32. Fink G., Gennser G., Liedholm P., Torhell J., Mulder J.
Comparison of Plasma Levels of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Man after Intravenous or Intranasal Administration
J Endocrinol 1974; 63:351-360

33. Forest M.G., David M., Lecoq A., Jeune M., Bertrand J.
Kinetics of the HCG-Induced Steroidogenic Response of the Human Testis III. Studies in Children of the Plasma Levels of Testosterone and HCG: Rationale for Testicular Stimulation Test
Pediatr Res 1980; 14:819-824

34. Forest M.G., De Peretti E.DE., Bertrand J.
Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Relationships in Man from Birth to Puberty
Clin Endocrinol (Oxf.) 1976; 5:551-569

35. Fraioli F., Cappa M., Fabbri A., Gnessi L., Moretti C., Borelli P., Isidori A.
Lack of Endogenous Opioid Inhibitory Tone on LH Secretion in early Puberty
Clin Endocrinol (Oxf.) 1984; 20:299-305

36. Garnier E.Ph., Chaussain J.L., Binet E., Schlumberger A., Job J.C.
Effect of Synthetic Luteinizing Hormone Releasing-Hormone on the Release of Gonadotropins in Children and Adolescents
Acta Endocrinol (Copenh.) 1974; 77:422-434

37. Gendrel D., Roger M., Chaussain J.L., Canlorbe P., Job J.C.
Correlation of Pituitary and Testicular Responses to Stimulation Tests in Cryporchid Children
Acta Endocrinol (Copenh.) 1977; 86:641-650

38. Gier H.T., Marion G.B.
Development of the Mammalian Testis; In: The Testis
Academic Press (New York) 1970; 2-45

39. Gottschalk E., Friedrich U., Meerbach W., Müller P., Krech K.
Clinical and Experimental Studies of the Problem of Maldescended Testis Z
Kinderchir 1977; 22:51ff

40. Groß R.E., Jewett TH.C.
Surgical Experiences from 1,222 Operations for Undescended Testes
J A M A 1956; 160:634-641

40a. Hadziselimovic F., Girard J., Herzog B.
Treatment of Cryptorchidism by Luteinizing Hormone Releasing Hormone
Lancet 1977 Nov; 1125ff

41. Hadziselimovic F.
Cryptorchidism
Springer Verlag Berlin 1983

42. Hadziselimovic F., Girard J.
Pathogenesis of Cryptorchidism
Horm Res 1977; 8: 76-83

43. Hadziselimovic F., Herzog B., Girard J.
Impaired Inrauterine Gonadotropin Secretion as an Etiological Component of Cryptorchidism
Pediatr Res 1976; 10:883

44. Hadziselimovic F., Herzog B.
The Meaning of the Leydig-Cell in Relation to the Etiology of Cryptorchidism: An Experimental Electron-Microscopic Study
J Pediatr Surg. 1976; 11:1-8

45. Hadziselimovic F., Girard J., Höcht B., Ohe v.der, Stadler G.
Effect of LH-RH Treatment on Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis and Leydig Cell Ultrastructure in Cryptorchid Boys
Horm Res 1980; 13:358-366

46. Hadziselimovic F., Girard J., Herzog B.
Pathogenesis of Cryptorchidism
Arch Androl 1979; 2:16

47. Hadziselimovic F.
Pathogenesis and Treatment of Undescended Testes
Eur J Pediatr 1982; 139:255-265

48. Hadziselimovic F., Girard J., Herzog B., Stalder G.
Hormonal Treatment of Cryptorchidism
Horm Res 1982; 16:188-192

49. Hadziselimovic F., Höcht B.
Zeitpunkt und Therapie der Kryptorchidismusbehandlung Z Kinderchir 1982; 37:15-19

50. Hadziselimovic F., Krushin E.
The Role of Epididymis in Descensus Testis and the Topographical Relationship between the Testis and Epididymis from the Sixth Month of Pregnancy until immediately after Birth
Anat Embryol 1979; 155:191-196

51. Hadziselimovic F., Herzog B., Seguchi H.
Surgical Correction of Cryptorchism at 2 years: Electron Microscopic and Morphometric Investigations
J Pediatr Surg 1975; 10:19-26

52. Hagberg S., Westphal O.
Treatment of Undescended Testes with Intranasal Application of Synthetic LH-RH
Eur J Pediatr 1982; 139: 285-288

53. Hamilton W.
Treatment of Cryptorchidism by Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
Lancet 1977 Oct.; 874ff

54. Haug E., Torjesen P.
Effect of synthetic Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone on Serum Levels of LH, FSH, TSH and Growth Hormone (HGH) in Normal Male Subjects
Acta Endocrinol (Copenh.) 1973; 73:165-474

55. Happ J., Kollmann F., Krawehl C., Neubauer M., Beyer J.
Intranasal GnRH Therapy of Maldescensus Testis
Horm Metab Res 1975; 7: 440-441

56. Happ J., Kollmann F., Krawehl C., Neubauer M., Krause U., Demisch K., Sandow J., Rechenberg W., Beyer J.
Treatment of Cryptorchidism with Pernasal Gonadotropin-Releasing Hormone Therapy
Fertil Steril 1978; 29:546-551

57. Happ J., Neubauer M., Egri A., Demisch K., Schöffling K., Beyer J.

GNRH-Therapy in Males with Hypogonadotropic Hypogonadism
Horm Metab 1975; 7:526ff

58. Happ J., Hartmann U., Weber Th., Beyer J.
Gonadotropin and Testosterone Secretion in Normal Human Males after Stimulation with Gonadotropin-Releasing Hormone or Potent GNRH-Analogues Using Different Modes of Application
Fertil Steril 1978; 30:666-673

59. Hartl H.
Deszensusstörungen des Hodens
Wien, Med Wochenschr 1977; 12:385-388

60. Hecker W.Ch., Hienz H.A., Daum R., Hollmann G.
Zum Kryptorchismusproblem
Dtsch Med Wochenschr 1967; 97:1325-1329

61. Hecker W.Ch., Hienz H.A., Mengel W.
Frühbehandlung des Maldeszensus Testis
Dtsch Med Wochenschr 1967; 92:786ff

62. Hecker W.Ch., Mengel W., Bockreiss N., Homann G.
Maldeszensus Testis - Kinderchirurgische Gesichtspunkte
Dtsch Ärzteblatt 1977; 28:1803-1804

63. Hecker W.Ch.
Neue Gesichtspunkte zum Kryptorchismus-Problem
MMW 1971; 113:1125ff

64. Hedinger Ch.
Diagnostischer und prognostischer Wert der Hodenbiopsie
Schweiz Med Wochenschr 1971; 101:1084-1089

65. Hedinger Ch.E.
Histopathology of Undescended Testes
Eur J Pediatr 1982; 139:266-271

66. Heite H.J., Wokalek H., Pfrieme B.
Maldeszensus Testis - Klinische Systematik und aktuelle Aspekte zur Therapie
Acta Derm Venereol (Stockh.) 1976; 2:47-55

67. Hockerts Th., Höcht B.
Zur operativen und konservativen Behandlung des Kryptorchismus
Therapiewoche 1979; 29:4276-4281

68. Höcht B.
Klinische Erfahrungen mit der LH-RH Behandlung beim

präpuberalen Maldeszensus testis
Habilitationsschrift (Würzburg) 1979

69. Hösli P.O.
Zum Kryptorchismus: Welches ist der optimale Zeitpunkt der Behandlung?
Schweiz Med Wochenschr 1971; 101:1090-1096

70. Hoff J.D., Lasley B.L., Wang C.F., Yen, S.S.C.
The two Pools of Pituitary Gonadotropin: Regulation During the Menstrual Cycle
J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:302-312

71. Hortling H., Chapelle A. de la, Johansson C.J., Niemi M., Sulamaa M.
An Endocrinologic Follow-up Study of Operated Cases of Cryptorchism
J Clin Endocrinol Metab 1967; 27:120ff

72. Illig R., Kollmann F., Borkenstein M., Kuber W., Exner G.U. Kellerer K., Lunglmayr L., Prader A.
Treatment of Cryptorchidism by Intranasal Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
Lancet 1977 Sept., 2:518-520

73. Illig R.
Synthetic Hypothalamic Hormones: Their Usefulness in Paediatrics
Acta Endocrinol (Suppl.) (Copenh.) 1975; 193:174-175

74. Illig R., Torresani T., Bucher H., Zachmann M., Prader A.
Effect of Intranasal LH-RH Therapy on Plasma LH, FSH and Testosterone and Relation to Clinical Results in Prepubertal Boys with Cryptorchidism
Clin Endocrinol (Oxf.) 1980; 12:91-97

75. Illig R., Bucher H., Prader A.
Success, Relapse and Failure after Intranasal LH-RH Treatment of Cryptorchidism in 55 Prepubertal Boys
Eur J Pediatr 1980; 133:147-150

76. Jirosek J.E.
Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism
Hopkins (Baltimore) 1971

77. Job J.C., Garnier Ph.E., Chaussain J.L., Toublanc J.E., Canlorbe P.
Effect of Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone on the Release of Gonadotropins in Hypophysogonadal Disorders of Children and Adolescents
J Pediatr 1974; 84:371-374

78. Jones T.M., Fang V.S., Landau R.L., Rosenfield R.
Direct Inhibition of Leydig Cell Function by Estradiol
J Clin Endocrinol Metab 1978; 47:1368-1373

79. De Jong F.H. Inhibin - Fact or Artefact
Mol Cell Endocrinol 1979; 13:2-22

80. Josso N.
Development and descent of the Fetal Testis. In: Maldescensus Testis
Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1977

81. Jutisz M., Counis R., Corbani M.
Biosynthesis of Gonadotropin-Releasing Hormone: Present Status
Psychoneuroendocrinology 1983; 8:251-258

82. Ketelslegers J.M., Hetzel W.D., Sherins R.J., Catt K.J.
Developmental Changes in Testicular Gonadotropin Receptors: Plasma Gonadotropins and Plasma Testosterone in the Rat
Endocrinology 1978; 103:212ff

83. Karanth S., Gill M.K., Dutta A., Juneja H.S.
Studies on the effects of Low Doses of 5 -Dihydrotestosterone on the Basal Levels of Serum Gonadotropins and the Sensitivity of the Pituitary to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Adult Male Rats
Horm Metab Res 1984; 16: 32-36

84. Karpe B., Eneroth P., Ritzen E.M.
LH-RH Treatment in Unilateral Cryptorchidism on Testicular Descent and Hormonal Response
J Pediatr 1983;103:892-897

85. Keogh E.J., Mac Kellar A., Mallal S.A., Dunn A.G., McColm S.C., Somerville C.P., Glatthaar C., Marshall T., Attikiouzel J.
Treatment of Cryptorchidism with Pulsatile Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
J Pediatr Surg 1983; 18:104ff

86. Kleinteich B., Schickedanz H.
Morphometrische Nachuntersuchungen operativ verlagerter, kongenital-dystoper Hoden
Z Kinderchir 1977; 20:261-269

87. Kleinteich B.
Kongenitale Hodendystopien
VEB Thieme (Leipzig) 1979

88. Kleinteich B., Hadziselimovic F., Hesse V., Schreiber G.
Kongenitale Hodendystopien
Georg Thieme (Leipzig) 1979

89. Knorr D., Engelmann E.
Das Verhalten der hypophysären Gonadotropine und des HCG-Tests bei Hodenaplasie und Kryptorchismus
Monatsschr Kinderheilkd 1961; 109:151-152

90. Knorr D.
Diagnose und Therapie der Deszensusstörungen
Intensivmed Prax 1971; 15:113-118

91. Koch H., Rahlf G., Mühlen A.v.z., Köbberling J., Wendenburg H.J.
Endokrinologische und morphologische Untersuchungen beim Maldeszensus Testis
Dtsch Med Wochenschr 1975; 100:683-689

92. Koch H., Rahlf G.
Endocrinologic and Morphologic Investigation in 208 Prepuberal, Puberal or Postpuberal Patients with Cryptorchidism
Acta Endocrinol (Suppl.) (Copenh.) 1975; 193:85ff

93. Krabbe S., Skakkebaek N.E.
Gonadotropin Releasing Hormone (LH-RH) and Human Chorionic Gonadotropin in the Treatment of two Boys with Hypogonadotropic Hypogonadism
Acta Pediatr Scand 1977; 361-365

94. Kreibich H., Köstler H.
Der sogenannte Kryptorchismus aus chirurgischer und andrologischer Sicht
Dtsch Gesundheitswesen 1973; 28:67ff

95. Lameh Ch.N.
A Study of the Development and Structural Relationship of the Testis and Gubernaculum
Surg Gynecol Obstet 1960; 110:164-192

96. Linde H.
Der Kryptorchismus und seine Spätresultate bei chirurgischer und hormonaler Therapie
Inaugural-Dissertation (Heidelberg) 1953

97. London D.R., Butt W.R., Lynch S.S., Marshall J.C., Owusu S. Robinson W.R., Stephenson J.M.
Hormonal Responses to Intranasal Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:829ff

98. Louis G.B., Fritz I.B.
Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone Independently Increase the Production of Androgen-Binding Protein by Sertoli Cells in Culture
Endocrinology 1979; 104:454ff

99. Maier W.
Kryptorchismus und Retentio Testis
Monatsschr Kinderheilkd 1961; 109:149-151

101. Mancini R.E., Rosemberg E., Cullen M., Lavieri J.C., Vilar O., Bergada C., Andrada J.A.
Cryptorchid and Scrotal Human Testis I. Cytologicical, Cytochemical and Quantitative Studies
J Clin Endocrino 1965; 25:927-942

102. Mengel W., Moritz P., Hüttmann B., Hecker W.Ch.
Untersuchungen zur Pathogenese der Veränderungen am deszendierten Hoden beim einseitigen Maldeszensus testis
Z Kinderchir 1977; 22:369-379

103. Mengel W., Moritz P.
Licht- und elektronenmikroskopische Studien am retinierten Hoden
Z Kinderchir 1974; 15:102ff

104. Mengel W., Hienz H.A., Sippe W.G., Hecker W.Ch.
Studies on Cryptorchidism: A Comparison of Histological Findings in the Germinative Epithelium before and after the Second Year of Life
J Pediatr Surg 1974; 9:445-450

105. Molenaar J.C.
Surgical Treatment of Undescended Testes

Eur J Pediatr 1982; 139:289-291

106. Mühlen A.v.z., Köbberling J., Warnecke U., Baiker H.
Die Wirkung eines synthetischen Luteotropin Releasing Faktor auf die Freisetzung von LH und FSH bei verschiedenen Funktionszuständen der Hypophyse
Dtsch Med Wochenschr 1972; 97:482-483

107. Nelson W.O.
Mammalian Spermatogenesis: Effect of Experimental Cryptorchidism in the Rat and Non-Descent in the Testis in Man Recent Prog Horm Res 1951; 6:29-62

108. N.N. (Leitartikel) Cryptorchidism and Gonadotropin Therapy
Lancet 1978 June; 1344ff

109. Nowakowski H.
Entwicklung des Hodens
In: Der Hypogonadismus im Knaben- und Mannesalter

110. Ory St.J.
Clinical Uses of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
Fertil Steril 1983; 39:577-591

111. Pirazzoli P., Zappulla F., Bernardi F., Villa M.P., Aleksandrowicz A., Sandola A., Stancari P., Cicognani A., Cacciari E.
Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Nasal Spray as Therapy for Undescended Testicle
Arch Dis Child 1978;53:235-238

112. Prader A., Illig R., Zachmann M.
Prenatal LH Deficiancy as Possible Cause of Male Hermaphroditism, Hypospadias, Hypogenitalism and Cryptorchidism
Pediatr Res 1976; 10:883ff

113. Re M., Micali F., Racheli T., Iannitelli M.
Cryptorchid Human Testis after HCG-Treatment: Histological Study on Sertoli Cells
Eur Urol 1979; 5:195-198

114. Richter W., Pröschold M., Butenandt O., Knorr D.
Die Fertilität nach HCG-Behandlung des Maldeszensus Testis
Klin Wochenschr 1976; 54:467-473

115. Roth J.C., Kelch R.P., Kaplan S.L., Grumbach M.M.
FSH and LH Response to Luteinizing Hormone Releasing Factor in Prepubertal and Pubertal Children, Adult Males and Patients with Hypogondadotropic and Hypergonadotropic

Hypogonadism.
J Clin Endocrinol Metab 1972; 35:926-930

116. Rothauge C.F., Krause W., Jarrar K.
Neuere Aspekte der hormonellen und operativen Behandlung des Kryptorchismus
Therapiewoche 1979; 29:3917-3927

117. Samini P., Koslowksi L., Knauf E.
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung des Kryptorchismus
Langenbecks Arch Chir 1964; 307:195-212

118. Sandow J.
The Regulation of the LH-RH Action at the Pituitary and the Gonadal Receptor Level: Review
Psychoneuroendocrinology 1983; 8:277-297

119. Sarkar D.K.
Does LH-RH Meet the Criteria for Hypothalamic Releasing Factor?
Psychoneuroendocrinology 1983; 8:259-275

120. Schapiro B.
Ist der Kryptorchismus chirurgisch oder hormonal zu behandeln?
Dtsch Med Wochenschr 1930, 52: 718ff

121. Schnakenburg K., Butenandt O., Knorr D.
Adult Height of Patients treated in Childhood for Undescended Testes
Eur J Pediatr. 1977, 126:85-87

122. Schoorl M.
Classification and Diagnosis of Undescended Testes
Eur J Pediatr 1982; 139:253-254

123. Scorer C.G. Treatment of Undescended Testis
Lancet 1957 Nov.; 1123ff

124. Sizonenko P., Cuendet A., Paunier L. FSH I.
Evidence for its Mediating Role on Testosterone Secretion in Cryptorchidism
J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:68ff

125. Slowikowski J., Zarzycki J., Szroeder J., Michalowski W., Wronecki K., Czernik J.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am retinierten

Hoden
Z Kinderchir 1977; 20:158-164

126. Smith R., Donald R.A., Espiner E.A., Stronach S.G., Edwards I.A.
Normal Adults and Subjects with Hypogonadotropic Hypogonadism Respond Differently to D-SER(TBU)6-LH-RH-EA10
J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:167-170

127. Spona J., Gleispach H., Happ J., Kollmann F., Torresani T., Ohe M. v.d.
Changes of Serum Testosterone and of LH-RH Test after Treatment of Cryptorchidism by Intranasal LH-RH
Endocrinol Exp (Bratisl.) 1979; 13:201-207

128. Spork M.R., Mitchell J.P.
Retrospective Study of 200 Maldescend Testicles and Results of Follow-up
J Reprod Fertil 1969; 20:365-366

129. Städtler F.
Die normale und gestörte präpuberale Hodenentwicklung des Menschen
Gustav Fischer (Stuttgart) 1973

130. Szarvas F., Scultety S., Kowac S.
Über den Diagnostischen Wert der Hodenbiopsie
Dtsch Med Wochschr 1968; 38:1806-1808

131. Vanelli M., Bernasconi S., Virdis R., Giovanelli G.
Gonadotropin Response to three hours LH-RH Infusion in Cryptorchid and Normal Children
Pediatr Res 1981; 15:88ff

132. Visser H.K.A.
Associated Anomalies in Undescended Testes
Eur J Pediatr 1982; 139:272-274

133. Waaler P.E. Endocrinological Studies in Undescended Testes
Acta Paediatr Scand 1976; 65:559-564

134. Werder E.A., Illig R., Torresani T., Zachmann M., Baumann P., Ott F., Prader A.
Gonadal Function in Young Adults after Surgical Treatment of Cryptorchidism
Br Med J 1976; 2:1357-1359

135. Westphal O., Hagberg S.

80. Tagung der Dtsch Ges Kinderheilkunde Tübungen 1984, Sept; Poster 4

136. Wiegelmann W., Kley H.K., Nieschlag E., Solbach H.G., Krüskemper H.L.
Diagnostic and Therapeutic Use of LH-RH in impaired Gonadal Function of Males
Acta Endocrinol (Suppl.) (Copenh.) 1975; 193-172-173

137. Wiegelmann W., Solbach H.G., Kley H.K., Krüskemper H.L.
LH-and FSH Response to Long Term Application of LH-RH Analogue in Normal Males
Horm Metab Res 1977; 9: 521-522

138. Winter J.S.D., Faiman C.H., Hobson W.C., Prasad A.V., Reyes F.I.
Pituitary-Gonadal Relations in Infancy. I. Pattern of Serum Gonadotropin Concentrations from Birth to 4 Years of Age in Man and Chimpanzee
J Clin Endocrinol Metab 1975; 40: 545-551

139. Zabransky S.
Frühbehandlung des Hodenhochstandes, eine noch immer nicht generell erfüllte Forderung
Extr Paediatr 1981; 5:7ff

140. Zabransky S.
LH-RH Nasalspray, ein neuer Aspekt in der Behandlung des Hodenhochstandes
Extr Paediatr 1981; 5:15-22